

Dr. Lutfi Kırdar
Kartal Eđitim ve Arařtırma Hastanesi
I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
şef Dr. Zuhar ARIKAN

ANESTEZİ İNDÜKSİYONU SIRASINDA ESMOLOL KULLANIMININ HEMODİNAMİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN SUFENTANİL VE FENTANİL İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Selda İTEZ ERSAL

İstanbul-2004

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini her zaman bize aktarmaktan mutluluk duyan, desteğini ve şefkatini hep hissettiğim saygıdeğer hocam I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr. Zuhal ARIKAN'a,

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr.Serhan ÇOLAKOĞLU'na,

Tez çalışmalarımda yardım ve desteğinden dolayı Dr. Hakan ERKAL'a,

Tezimin her aşamasında ve ihtisasım süresince sabırla ve hoşgörüyüyle bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Dr Gülten ARSLAN, Dr. Deniz DOĞU, Dr. Feriha TEMİZEL ve Dr. Hüsnü SÜSLÜ'ye,

Yoğun bakım çalışmalarım sırasında ve eğitimimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Dr. Yaman ÖZYURT'a,

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı klinik şef yardımcımız Dr. Tamer KUZUCUOĞLU'na, Uzmanlık eğitimim sırasında bilgilerinden faydalandığım I ve II Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği şef yardımcıları, başasistanları ve uzmanlarına, beraber zevkle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenleri, yoğun bakım hemşireleri ve personeline,

Beni her zaman destekleyen ve yanımda olan sevgili ailem ve eşime sonsuz teşekkürlerimle....

Dr. Selda İTEZ ERSAL

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ YÖNTEM	22
BULGULAR	24
TARTIŞMA VE SONUÇ	44
ÖZET	51
KAYNAKLAR	53

GİRİŞ

Genel anestezi indüksiyonu sırasında, laringoskopi ve trakeal entübasyon uygulaması katekolamin salınması sonucunda hemodinamik aktivite artışıyla, arter basıncı ve kalp atım hızında yükselişe neden olur. Çeşitli hasta gruplarında risk oluşturduğu için (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık vb.) bu cevabın önlenmesi gereklidir. Bu sırada bir seri metabolik ve hormonal değişiklikler gelişir. Vital organların fonksiyonlarının korunmasına yönelik bu değişikliklerin aşırı gelişmesi organizma için oldukça zararlıdır. Hormon rezervleri aşırı şekilde mobilize olur, metabolizma katabolik hale geçer, oksijen tüketimi artar. Sonuçta miyokard iskemisi, ventriküler aritmi, sol ventrikül yetersizliği, serebral hemoraji ve ani ölüm meydana gelebilir. Taşikardi kalbe, kan basıncı artışına göre daha fazla yük oluşturmaktadır. Çünkü taşikardi kalbin miyokard oksijen tüketimini arttırırken, diyastolik dolumu da azaltmakta, bu da etkili koroner akımı engellemektedir. Laringeal entübasyona karşı oluşan refleks yanıtın derecesi anestezi derinliği,

süresi ve aynı zamanda hastanın yaşı, diabet ve kalp hastalığı öyküsüne göre değişmektedir

Anestezi laringoskopi ve trakeal entübasyonla oluşan stres cevap narkotik analjezikler, inhalasyon yoluyla sağlanan derin anestezi, lokal anestezi, adrenoreseptör blokerleri, vazodilatörler gibi çeşitli ilaçlar ile baskılanmaya çalışılmaktadır.

Esmolol acil müdahale gerektiren durumlar için kullanılan bir β 1-selektif (kardioselektif) antagonisttir. İntraoperatif ve postoperatif şartlarda hipertansiyonun ve taşikardinin kontrol altına alınmasında kullanılır.

Bu çalışmamızda anestezi indüksiyonu sırasında laringoskopi ve trakeal entübasyon ile artan sistemik arter basıncı, kalp atım hızı ve BİS (Bispektral indeks) düzeyleri üzerine esmolol, fentanil ve sufentanilin etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Trakeal entübasyonun hemodinamik etkileri

Yüzeysel genel anestezi altında yapılan trakeal entübasyon sırasında; öksürme, ıkınma, hipoksi, hiperkapni bulunmasa da laringoskopi ve tüpün trakea içine yerleştirilmesi sırasında sempatik aktivite artışının bir göstergesi olarak taşikardi ve kan basıncında yükselme olmaktadır (1,2). Anestezinin derinleştirilmesi sonucu bu etkiler azalmakta veya tamamen kalkmaktadır. Kalp hızındaki artış yaklaşık olarak 20 atım/dakika, sistolik basınçta 50 mmHg, diastolik basınçta 30 mmHg dolayında yükselme olup, bu değişiklikler laringoskopi ile başlamakta, 1-2 dakika içinde maksimuma ulaşmakta ve 5. dakikada laringoskopi öncesi değerlere inmektedir(1). Taşikardi dışında ekstrasistol ve prematüre ventriküler atımlar da görülebilmektedir. Bu etkiler sağlıklı bireylerde sorun yaratmazken, hipertansif ve/veya iskemik kalp hastalığı olanlarda sorun yaratabilmektedirler(1,3).

Laringoskopi ve entübasyona alınan kardiovasküler yanıt, bu işlem sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının, sempatik ve sempatoadrenal aktivitede yaptığı bir refleks sonucu ortaya çıkmaktadır(1). Bu istenmeyen etkileri ortadan kaldırmak için; derin anestezi, topikal anestezi (direkt veya transtrakeal spray, lidokain inhalasyon veya gargarası), işlemden birkaç dakika önce intravenöz lidokain, sempatoadrenal yanıtı önleyen vazodilatörler, alfa ve beta adrenerjik

blokerler, prekürarizasyon, alfentanil ve fentanil gibi ilaçlar kullanılabilir(1,2,4).

OPIOİDLER

SINIFLAMA

Opiumdan elde edilen alkaloidler iki farklı kimyasal sınıfa ayrılırlar:

- 1) Fenantrenler: Morfin, kodein ve tebain
- 2) Benzilzokinolonlar: Papaverin ve noskapin(5,6).

Morfin opioidlerin prototipidir. Moleküler yapısı iç içe geçmiş beş adet halkadan oluşur. Beş halkadan oluşan bu iskelet yapıya bağlı olan fonksiyonel grupların modifiye edilmesi ile farmakolojik özellikleri değişir. Semisentetik opioidlerin oluşturulmasında bu özellikten yararlanılmıştır. Sentetik opioidler ise kaynaşmış olan halkaların sayısının giderek azalması sonucu elde edilirler. Bugün opioidlerin birçok temel özelliklerinin morfin benzeri etkiden sorumlu olmadığı, stereokimyasal yapısının bu etkiyi oluşturduğu düşünülmektedir(6,7)

Opioid reseptörleri

Eksojen verilen opioidler, endojen opioidlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlere olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar. Reseptör kimyasal tanıma ve biyolojik aktivite gibi iki farklı fonksiyona sahiptir. Bu fonksiyonlar reseptör kompleksinin farklı bölgelerinde meydana gelir. Opioidler, tanıma bölgesine değişebilen kuvvetle bağlanırlar. Bağlantının kuvveti "binding affinity" ile ifade edilir. Bağlantı kuvvetine göre oluşturulan opioid sıralaması, analjezik potansiyele göre yapılan sıralama ile paralellik gösterir(5,8)

Yüksek konsantrasyonda opioidlerle reseptörlerin devamlı blokajı tolerans gelişmesine neden olur. Bu da opioidin etkisinde ilerleyici bir azalmaya ve dolayısıyla aynı düzeyde analjezik etki elde etmek için giderek artan konsantrasyonda opioid kullanımına yol açar. Eğer belirli bir opioide karşı tolerans gelişirse, diğer opioidlere karşı da çapraz tolerans olabilir(5,9).

Opioid reseptörlerinin çeşitli tipleri vardır. Her reseptör tipi farklı farmakolojik etkilerin oluşumunda rol oynar (Tablo 1).

Tablo 1. Opioid reseptörlerin tiplerine göre sınıflamaları ve etkileri

Reseptör tipi	Prototip ligand	Etkiler
	Endojen	Eksojen
Mü₁	Betaendorfin	Morfin
Mü₂	Betaendorfin	Morfin
		Supraspinal analjezi Solunum depresyonu

			Kardiovasküler etkiler GIS Etkileri
Delta	Enkefalin	-	Spinal analjezi
Kappa	Dinorfin	Ketosiklazosin	Spinal analjezi Sedasyon
Epsilon	Betaendorfin	-	Hormon
Sigma	-	N-allilnonnetazosin	Psikomimetik etkiler Disfori

Birçok endojen, semisentetik ve sentetik opioid Mü reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlere bağlanan endojen prototip betaendorfin, eksojen prototip ise morfindir. Mü reseptörlerinin özellikle beyinde periakvaduktal gri maddede, nukleus rafe magnusta ve medial talamusta, ayrıca spinal kordda lokalize oldukları bilinmektedir(6). Analjezi oluşumunda görev alan diğer opioid reseptörlerinden delta ve kappa reseptörleri ise spinal kordda bulunurlar. Spinal kordda bulunan Mü reseptörleri supraspinal analjeziden sorumludurlar. Mü reseptörleri iki alt gruba ayrılırlar. Mü₁ reseptörlerinin aktivasyonu analjezik etkiden, Mü₂ reseptörlerinin aktivasyonu ise solunum depresyonu, bradikardi ve gastrointestinal motilitenin baskılanmasından sorumludurlar. Mü₃ reseptörlerine selektif bir opioid ajan için uzun süredir çalışılmaktadır(6,10).

Diğer bir opioid reseptörü, daha az tanınan sigma reseptörüdür. Disfori, hallüsinasyon gibi psikomimetik etkilerin oluşumundan, ayrıca taşikardi, taşipne ve midriyazisten sorumludur. Birçok agonist ve antaganist opioidler sigma reseptörlerini kısmen aktive edebilir(6).

Opioid uygulamasından sonra ortaya çıkan biyolojik cevabın şiddeti, kullanılan opioidin interensek aktivitesi olarak açıklanır. Morfin gibi; bir reseptöre bağlanınca maksimal biyolojik cevap oluşturan opioidlere agonist denir. Nalokson gibi ajanlar düşük düzeyde veya sıfır interensek aktiviteye sahiptir. Agonistlerin reseptöre bağlanmasını engelleyerek onların etkilerini antagonize eder. Bu tip ilaçlara antagonistler denir. Bir kısım opioidler ise belirli bir reseptör tipinde yüksek dozlarda bile submaksimal cevap oluşturur ve parsiyel agonistolarak sınıflandırılır. Opioidler farklı reseptörlerde çeşitli aktiviteler gösterebilir. Yani bir reseptörde agonist diğerinde antagonist etki oluşturabilir. Bu tip opioidlere agonist-antagonist veya mikst agonist-antagonistler denir. Morfin, Mü reseptörleri için tam-agonisttir. Nalokson ise Mü ve kappa reseptörleri için antagonisttir. Ancak Mü reseptörüne bağlanma kuvveti çok daha fazladır. Pantazosin, Mü reseptörleri için zayıf bir antagonist iken, kuvvetli bir kappa ve sigma agonistidir. Nalbufin, opioide bağlı oluşmuş solunum depresyonunu Mü reseptör antagonizmi ile düzeltirken, aynı zamanda parsiyel kappa agonizmi ile

analjezi de sağlar. Pentazosin ve nalbufin, agonist-antagonist opioidler için iyi rnekdir. Opioidlerin intrensek aktiviteleri ve sentetik orijinlerine göre sınıflanması Tablo 2'de görülmektedir(5,6).

Tablo 2:Opioidlerin İntrensek Aktiviteleri ve Sentetik Orijinlerine Göre Sınıflanması

Agonistler	AgonistAntagonistler	Antagonistler
Fenantrenalkaloidleri	Semisentetik opioidler	Nalokson
-Morfin	-Buprenorfin	Naltreksen
-Kodein	-Nalbufin	
-Tebain	Sentetik opioidler	
Semisentetik opioidler	-Benzomorfon deriveleri	
-Diasetil morfin (Eroin)	Pentazosin	
-Hidrokodeon	-Morfinan türevleri	
-Hidromorfon	Butorfanol	
-Oksimorfon	Dezosin	
Sentetik opioidler		
-Morfinan türevleri		
Levorfanol		
-Fenilpiperidin deriveleri		
Meperidin		
Fentanil		
Alfentanil		
Sufentanil		
Remifentanil		

Santral sinir sistemine etkileri

Opioidler santral sinir sistemini eksite ya da deprese edebilirler. Santral sinir sisteminin depresyonu klinik olarak analjezi, solunum ritminde değişiklik, şuur düzeyinde değişiklik ve EEG değişiklikleri şeklinde ortaya çıkar. Uyarıcı etkiler ise miyozis, bulantı ve kusmadır(5).

Analjezi; Tüm eksojen verilen opioidler analjezik etkilerini endojen opioid nörotransmitterlerin spesifik reseptörlerde oluşturdukları etkileri taklit ederek meydana getirirler. Opioidlerin analjezik etkilerinin potansiyeli reseptöre ulaşma ve reseptöre bağlanma kuvvetine, yani reseptör bölgesine uygunluğuna bağlıdır(5).

Mü agonistler için reseptöre ulaşma; lipofilisite, pKa, iyonizasyon derecesi, serbest ilaç miktarı, distribüsyona uğrayan volüm, klirens ve ilacın verilme yolu gibi bir dizi fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklere bağlıdır. Bu özelliklerdeki farklılıklar, opioidlerin etki güçlerindeki

farkların nedenini oluşturur. Bu görüş opioidlerin klinik kullanımlarında önem taşımaktadır. Fizikokimyasal ve farmakokinetik farklılıklar açısından opioidin dozunda ve verilmiş yolunda uygun düzeltme yapılınca tüm opioidler eşit analjezik etki sağlayabilir. Buna "eş analjezik doz" denmektedir(Tablo 3) (5,6).

Tablo 3. Opioidlerin eş analjezik dozları

Opioid	Veriliş yolu	Eş analjezik doz (mg)
Morfin	Parenteral	10
	Oral	30
Kodein	Parenteral	130
	Oral	200
Oksikodin	Parenteral	15
	Oral	30
Hidromorfon	Parenteral	1.5
	Oral	7.5
Meperidin	Parenteral	75
	Oral	300

Eş analjezik doz şemaları geleneksel olarak tek doz çalışmalarına dayandırılmıştır. Parenteral, yolu oluşturan intramusküler, subkutan ve intravenöz uygulama şekillerinde eşit oranda biyoyararlanım olduğu düşünülmüştür. Akut veya postoperatif analjezide tek doz olarak oral/parenteral etki oranı morfin için 1/6'dır. Kronik ağrı tedavisindeki gibi doz tekrarı gerektiğinde bu oran 1/2 veya 1/3 olabilir. Bir opioidin analjezik etkisine tolerans kazanan hastaya başka bir opioid verilerek daha etkili analjezi sağlanabilir. Bu durum tamamlanmamış çapraz tolerans olarak adlandırılır. Yeni opioidin başlangıç dozunun, eş analjezik dozun yarısı kadar olması önerilir(5).

Solunuma etkileri

Tüm Mü agonistleri ve parsiyel agonist olan buprenorfin, beyin sapındaki solunum merkezinin karbondioksit düzeyindeki artmaya olan cevabında doza bağlı bir azalmaya sebep olur. Agonist-antagonist opioidler doza bağlı solunum depresyonu yapmasalar da sınırlı bir etki oluşturur. Opioid agonistleri ponsu deprese eder. İki inspirium arası süreyi azaltır, ekspiriumu geciktirir ve periyodik solunum oluşturur. Mü agonistlerin etkisiyle solunum merkezinin PCO₂ düzeyine cevabının azalması sonucu kanda PCO₂ miktarı artar, CO₂ cevap eğrisi sağa kayar. Eş analjezik dozda uygulandıklarında tüm Mü agonistleri eşit derecede solunum depresyonu oluşturur. Agonist-antagonistler de CO₂ cevap eğrisini sağa kaydırır. Klinikte opioidlere bağlı solunum depresyonu, solunum frekansında azalma şeklinde ortaya çıkar. Bu durum; tidal volüm artışıyla kompanse edilir. PCO₂ eliminasyonunun istenilen düzeye ulaşmaması bu kompensasyonun yetersiz olduğunu göstermektedir. Mü agonist veya parsiyel agonistlerin yüksek dozları apneye neden olur

(5,9,11). Opioidler (fentanil, sufentanil ve alfentanil) yeterli ventilasyonla önlenemeyen göğüs duvarı rijiditesine sebep olabilir(9).

Bilinç düzeyindeki değişiklikler

Ağrı hastaları opioidlerin etkisi ile sıcaklık hissi, iyilik hali, uyuşukluk ve öfori şeklinde duygular tanımlamaktadır. Bu ruh halinde ve çevreyi algılamada oluşan değişikliklerin limbik sistem tarafından yönetildiği düşünülmektedir. Eş analjezik dozlarda uygulanan opioidler arasında hipnotik etki açısından farklar vardır(9).

Antitussif etki

Bütün opioidler medulladaki öksürük merkezine doğrudan etki ederek öksürük refleksini baskılar. Bu etkileri ile solunum depresyonu yapıcı etkileri arasında bağlantı yoktur.

Pupillalara etki

Birçok Mü ve kappa agonistleri miyozise neden olur. Bu etki, okulomotor sinirin Edinger-Westphal çekirdeğini uyarması sonucu ortaya çıkar. Yüksek dozlarda "pinpoint" pupillalar oluşabilir. Miyozis, atropin ile antagonize edilebilir(5).

Bulantı ve kusma

Kemoreseptör trigger zonun uyarılması ile ortaya çıkar. Bu etki, opioidlerin dopamin reseptörlerinde parsiyel dopamin agonisti şeklinde etki gösterdiklerini düşündürmektedir. Ayrıca gastrointestinal boşalmayı yavaşlatarak bulantı ve kusmaya da neden olur. Eş analjezik dozda opioidler arasında bu etki açısından fark yoktur(6).

Tolerans -fiziksel bağımlılık-alışkanlık

Önemli miktarlarda opioidin devamlı kullanımı, opioidin etki gücünün ilerleyici olarak azalmasına ve aynı düzeyde analjezi sağlayabilmek için daha fazla ilaca gereksinim oluşmasına neden olur. Opioidler için karakteristik olan bu fenomene "tolerans" denir. Eğer bir opioide karşı tolerans mevcutsa, diğer opioidlere karşı da inkomplet çapraz tolerans görülür. Fiziksel bağımlılık, opioid kullanımı kesildiğinde ortaya çıkan ve yoksunluk sendromu ile karakterize olan fizyolojik bir durumdur. Yoksunluğun başlangıç belirtileri; esneme, göz yaşarması, taşikardi, terleme ve burun akıntısıdır. Bunları abdominal kramplar, bulantı ve kusma izler. Yetmiş iki saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşır. Yoksunluk durumunda opioidlere karşı gelişmiş tolerans kaybolur(5).

Alışkanlık; psişik, ancak bazen fizyolojik de olabilen bir durumdur. Kişi, ilacın oluşturduğu psişik etkileri tekrar denemek veya yoksunluğundan dolayı hissettiği huzursuzluğu yok etmek için ilacı devamlı veya periyodik olarak kullanmak zorunluluğu hisseder. Alışkanlığın oluşumunda ilacın kullanımı tek başına majör faktör değildir. Hastanın kişiliği, sosyal çevresi, maddi koşullar gibi faktörler de etkili olmaktadır(5).

Gastrointestinal sisteme etkileri

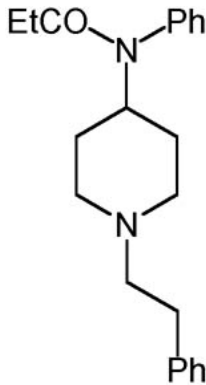
Opioidler, bağırsak hareketlerini azaltır, midede ise motilite azalmasına ve antral tonus artışına neden olur. Gastrik boşalımın azalması duodenum birinci bölümünde tonus artışına neden olur. Opioidler, pilor, anal sfinkter ve iloçekal valvde sfinkterik tonusu artırır. Buna, bağırsaklarda ilerleyici aktivitenin azalması ve geçiş süresinin uzaması eşlik eder. Böylece intestinal içerikten daha fazla su absorpsiyonu olur. İçeriğin vizkozitesi artar ve kabızlık gelişir. Mü agonistleri safra yolları basıncında belirgin artışa neden olur. Agonist-antagonistler, Mü agonistlerine nazaran daha az basınç yaratır(5,6).

Kardiovasküler etkileri

Opioidler, kronotropik, inotropik ve periferik vasküler değişiklikler yapar. Medulladaki vagal çekirdeğin uyarılması ile doza bağlı bradikardi oluşturur(11). Bu atropin ile bloke edilebilir. Meperidin, atropine yapısal benzerlik gösterdiği için taşikardi oluşturabilir. Ancak düşük dozlarda negatif inotropik etki oluşturabilir. Meperidin hariç diğer opioidler, klinik kullanım dozlarında miyokard kontraktilitesini baskılamaz. Yüksek anestetik dozlarda bile bu etki ortaya çıkmaz. Morfin, hem vasküler düz kaslara doğrudan etki ederek hem de histamin salınımına neden olarak arteriyoler ve venüler dilatasyona neden olur. Meperidin ve kodein histamin salınımı yaparken, fentanil ve sufentanilde bu etki yoktur(5,6).

FENTANİL

Günümüzde dengeli anestezinin analjezik komponenti olarak en yaygın kullanılan ilaç durumundadır. Kimyasal ismi N(1-Fentanil-4-piperinil)dir. Sentetik bir opioid agonisttir; potent bir narkotik analjeziktir ve diğer opioidlerle aynı özelliklere sahiptir.



Şekil I. Fentanilin kimyasal yapısı

Yani analjezi, sedasyon, solunum depresyonu, vagal uyarı ile bulantı, kusma, kabızlık ve

fiziksel bağımlılığa neden olur(12).

Farmakokinetik

Fentanil yağda erirliği son derece fazla olan bir ilaçtır. Dağılım volümünün büyük olmasının nedeni, yağda fazla erimesi ve böylece dokulara hızlı geçmesidir. PH 7.4'de partiyon katsayısı 950'dir. Bu nedenle hızla kandan ayrılarak geniş olarak vücut içinde dağılıma uğrar. Klirensi 10-12 ml/kg'dk, dağılım volümü 3-5 lt/kg ve buna bağlı olarak eliminasyon yarı ömrü 2-4 saat arasında değişir. İnaktif dokulara geçmesi plazma konsantrasyonun devamlılığına neden olur. Proteinlere bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır; pH 7.4'de yaklaşık %80, pH 7.2'de ise %60 oranında proteine bağlanır(Tablo 4) (12,13).

Tablo 4. Fentanilin Farmakokinetik özellikleri

Dağılım t _{1/2} dk	13.4±1.6
Dağılım volümü (L/kg)	4
Klirens (mL/kg/dk)	11.6±2.6
Eliminasyon t _{1/2} (saat)	3.7±0.4
Proteine bağlanma pH 7.4 %	84.4

Metabolizma ve atılım

Fentanil klirensi esas olarak hepatik metabolizma ile oluşur. Alınan fentanilin %85'i ilk 72 saat içinde vücuttan atılır, %7'si değişmeden (%6 idrar, %1dışkı), %78'i karaciğerde metabolize olarak (%70 idrar, %8 dışkı) atılır. Metabolitleri inaktiftir(14).

Klinik Kullanım

- Fentanil klinik olarak geniş doz aralığında kullanılır.
- Düşük dozda (1-2µg/kg) analjezi sağlamak için,
- 2-10 µg/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamak için inhalasyon anestezipleriyle birlikte
- 50-100 µg/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır(13).

Farmakodinamik Özellikleri

Farmakolojik etki 90 saniyelik bir enjeksiyon periyodunun bitimine doğru 30-60 saniye içinde başlar. Enjeksiyondan 2 saniye sonra hastalar gevşer ve analjezik etki ortaya çıkar. Maksimum analjezik etki plazma düzeyi 2ng/ml olduğunda veya 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika arasında görülür. Plazma seviyesi 1.9-1.5 ng/ml'nin altına indiğinde derlenme oluşur ve yeterli spontan solunum geri döner. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir(15).

Solunum Sistemi Etkileri

Fentanil de diğer opioid agonistler gibi doza bağımlı solunum depresyonuna neden olur. Düşük dozlarda (2µg/kg) solunum hızı azalır, kompensatuar olarak tidal volüm artar. Yüksek dozlarda solunumun üç komponentinde belirgin depresyon meydana gelir: solunum sayısı %50, dakika volümü %30-40 azalır, öksürük refleksi baskılanır. CO₂ cevap eğrisinde iki saatten daha uzun bir süre eğrinin sağa kayması ile birlikte belirgin depresyon meydana gelir. Bir çok araştırmacı anestezi sırasında fentanil kullanımını takiben gelişen bifazik solunum depresyonu tanımlamıştır (12). Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte bu fenomen yüksek hepatik klirens nedeniyle oluşan entero-hepatik sirkülasyon ile açıklanmaktadır. Sebep ne olursa olsun, solunum desteği gerektiren depresyonunun, belirgin bir fentanil derlenmesinden sonra bile 30 dakika ile 4 saat içinde olabileceği gösterilmiştir(14).

Kardiyovasküler Sisteme etkileri

Fentanilin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi oldukça azdır. İnhalasyon ajanları ile birlikte kullanılırsa orta derecede bir sinüzal bradikardi görülebilir. Fentanil kullanımı ile görülen bradikardinin nedeni kesin olarak bilinmekle beraber santral vagal stimülasyona bağlı olduğu düşünülmektedir 5µg/kg fentanilin kalp hızında %8-20 azalma yaptığı gösterilmiştir(14,15). Aynı dozda SVR' de (Sistemik Vasküler Rezistans) %8'lik bir düşme görülmesine rağmen kan basıncında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. 10µg/kg'lık dozda ise kalp atım hızında %12-18'lik azalma ve buna eşlik eden kan basıncında %20 'lik bir düşme gözlemlenmiştir(14,15).

Santral Sinir Sistemine Etkileri

Bilinç kaybı olmadan psişik sedasyon, sersemlik ve mental bulanıklık yapar. Kafa içi basıncında minimal bir artışa neden olabilir, ortalama arter basıncındaki düşüşe bağlı olarak serebral perfüzyon basıncını düşürür(16). CMRO₂'yi (Cerebral Metabolic Rate for Oxygen) azaltır. Serebral damarların CO₂'ye duyarlılığını artırır(17).

Otonom Sinir Sistemine Etkileri

Bulantı, kusma, miyozis, kabızlık gibi kolinerjik etkiler görülebilir. Koledokoduodonal sfinkter spazmı ve safra yolları basıncında artmaya neden olur(14).

İmmün Sisteme Etkisi

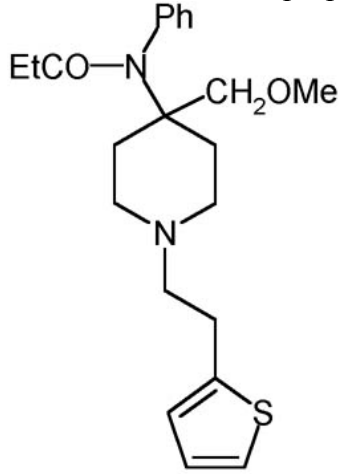
Histamin salınımına neden olmaz(14).

SUFENTANİL

Moleküler formülü C₂₂H₃₀N₂O₂S. C₆H₈O₇ olup, kimyasal adı ise;

Sulfentanil: N-(metoksimetil)-1-(2-(2 tiyenil) etil (-4-piperidinil (-N-fenilpropan

amidesitrat:2-hidroksi-1,2,3propantrikarboksilat' dir.



Şekil II. Sufentanilin kimyasal yapısı

Çözeltinin pH'sı 4.5-7.0 arasındadır. Dağılım sabiti $\text{LogP}=3.95$ ' dir.

Metanolde ve etanolde çok kolay çözünür.

Sufentanil, fentanilden daha güçlü bir analjeziktir. Kardiyovasküler kararlılık ve stres reaksiyonlarının baskılanmasında oldukça etkindir. Güçlü opioid analjezisine dayanan tekniklere taraftar olan anestezi uzmanları, özellikle kardiyak hastaların tedavisinde fentanil grubu morfinomimetikleri ve özellikle de sufentanili daha sık kullanmaktadır.

Sufentanil membranlara nonspesifik olarak çok düşük oranda bağlanır. Yüksek afinitesi (- reseptöründen göreceli olarak yavaş disosiasyonu ve opioid bağlanma bölgelerine olan açıkça farklı bağlanma tarzı nedeniyle sufentanil yalnızca (- reseptörü için, farmakolojik açıdan önemli bir bağ değildir, aynı zamanda reseptör tarafından gerçekleştirilen güçlü ve selektif analjezik etki de göstermektedir(18).

Farmakokinetik Özellikler:

Sufentanil I.V. enjeksiyondan sonra hızla, sınırlı bir ölçüde dağılım gösteren çok güçlü lipofilik etkili bir bileşiktir (18, 19). Bu yüzden fentanile göre daha az oranda birikir. Eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}=164$ dakika)dır.

Obez hastalarda daha büyük bir dağılım hacmi görüldüğünden uygulamadan sonra, eliminasyonun gecikebileceği bilinmelidir(20,21)

Karaciğer yetmezliğinde eliminasyonda uzamalar ve %30'a varan uzamış eliminasyonun dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir(22). Böbrek yetmezlikli hastalarda ise doz ayarlaması gerekmediği ancak elektrolit homeostazındaki değişimlere bağlı olarak ve böbreğin eliminasyondaki katkısı gözönüne alınarak daha dikkatli olunmalıdır(23,24)

Farmakodinamik özellikleri

Nörolojik etkiler: Uyku hali fentanile oranla daha fazla gözlenmekte, EEG’de yüksek voltajlı delta dalgaları görülmektedir(24). Görsel somatosensoriyal uyarılma durumunda, sufentanil iletim üzerinde herhangi bir etkide bulunmamaktadır. Fakat, yine de görsel olarak uyarılmış potansiyeller frekansında bir azalma olmaktadır (25,26)

Hipnotik özellikler: Oldukça yüksek dozlarda, hipnoz (uyku) ve/veya anesteziye yol açabilir. Bu uyku göz küresinin kompresyon refleksinin kaybolması ile belirlenmektedir(27).

Göz içi basıncı: Göz cerrahisi sırasında oluşan göz içi basıncındaki artışlar, anestezi için en önemli sorunlardandır. Sufentanil ile, bir yandan göz içi basıncındaki entübasyona bağlı artış önlenirken, diğer yandan laringoskopi ve entübasyona olan kardiyovasküler reaksiyonlar baskılanabilir(28).

Miyozis doz ile ilişkilidir. Şiddetli hipoksi durumunda miyozis midriyazise dönüşmektedir.

Solunum sistemi etkileri: Bütün opioidler gibi, sufentanil de doza bağlı olarak solunumu baskılar. Bu durum aşağıda yer alan mekanizmalara bağlıdır.

- Solunum merkezinin CO₂’ye olan duyarlılığındaki azalma,
- Solunum ritim ve hacmini ayarlayan pontin ve medüller merkezlerin depresyonu,
- Akciğerlerdeki gaz değişiminde azalma,
- Olası gelişen torasik rijiditenin de solunum üstünde ikincil bir olumsuz etkisi olabilir(29).

Kardiyovasküler etkileri: Stres ve kardiyak cerrahi sırasında bile ventriküler fonksiyonlar iyi korunur. Miyokardiyumun kanlanması sürmekte, miyokardın O₂ tüketimi %20 lerede azalmaktadır.

Histamin salınımına yol açmadığı bir çok çalışmada belirtilmiştir(30,31).

Hormon düzeylerinde prolaktindeki hafif artışın dışında herhangi bir değişiklik görülmemiştir(32).

Safra kanallarına ve Oddi sfinkteri üzerindeki etkiler: Sufentanilin safra kesesi ve oddi sfinkteri üzerindeki özgün çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Fentanile ilişkin verileri temel alarak, safra kanalları üzerindeki benzer etkiler beklenebilir.

Diğer ilaçlarla etkileşimleri:

- Sufentanil, droperidol ile kombine olarak nörolept analjezide kullanılabilir.
- Merkezi depresan etkili bileşiklerin (barbitüratlar, benzodiazepinler, fenotiazin türevleri, halojenli gazlar, trisiklik antidepressanlar ve diğer selektif olmayan hipnotikler) uygulanması sufentanilin solunum üzerindeki depresan aktivitesini ve hipnotik etkisini artırabilir.
- MAO inhibitörleri de opioidlerin metabolizmasını etkileyerek geciktirir. Bu da daha yoğun ve

daha uzun süren bir etkiye neden olabilir (solunum depresyonu da dahil olmak üzere)

Nazal epitelin silier fonksiyonu üzerindeki etkisi: Sufentanil premedikasyonla birlikte veya preindüksiyon fazında, nazal yoldan da verilebilir. Esas olarak pediatri alanında kullanılan, bu teknik diğer yöntemlere göre daha az travmatize edicidir. Emilimi hızlandırır, postoperatif analjezi sağlar. Silier aktivitenin çok düşük oranda baskılanması, sufentanil uygulaması önemli bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır (33,34).

β -ADRENERJİK BLOKERLER

Kontraktiliteyi azaltarak ve kalp ritmini yavaşlatarak kalbin oksijen gereksinimini ve antihipertansif etkileri nedeniyle “after loadu” azaltırlar. Optimal etkileri kalp atım hızının istirahatte 50-60’a düşmesi şeklinde izlenir. Membran stabilitesi (kinidine benzer) yapmaları antiaritmik etkilerini açıklar. Entrensik (agonist) aktivitesi olanlar, hafif veya orta dereceli ventriküler disfonksiyonu olan hastalar için yararlıdır(35).

Tablo 5 **β -ADRENERJİK BLOKERLER -adrenerjik blokerlerin karşılaştırılması**

Ajan	B-selektivitesi	Yarı ömrü	Sempatomimetik	Alfa blokaj	Membran stabilizasyonu
Asebutalol	+	2-4 saat	+		+
Atenolol	++	5-9 saat			
Betaksolol	++	14-22 saat			
Esmolol	++	9 dakika			
Metoprolol	++	3-4 saat			+
Bisoprolol	+	9-12 saat			
Oxprenolol		1-2 saat	+		+
Alprenolol		2-3 saat	+		+
Pindolol		3-4 saat	++		+
Pendutolol		5 saat	+		+

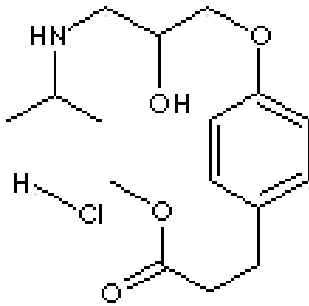
Carteolol		6 saat		
Labetolol		4-8 saat		+
Propranolol		3-6 saat		++
Timolol		3-5 saat		
Sotalol ¹		5-13 saat		
Nadolol		10-24 saat		

¹ Antiaritmik etkisi de vardır

β -blokerler iletim anomalileri, bronşiyal hastalığı ve önemli derecede ventriküler disfonksiyonu olanlarda kontrendikedir. B_2 reseptörlerinin de bloke edilmesi diyabetiklerde hipoglisemik semptomları maskeleyebilir, hipoglisemiden çıkışı geciktirebilir ve verilen potasyumun kullanılmasını önler. Selektif olmayan β -blokerlerin teorik olarak koroner spazmını arttıracığı kabul edilir ve vazospastik anjinası olan hastalarda önerilmezler. Kardiyoselektif (β_1 -bloker) olanlar da havayolu irritabilitesi artmış hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, çünkü selektiviteleri doza bağımlıdır(35).

ESMOLOL

Esmolol kısa etkili β_1 -selektif (kardiyoselektif) antagonisttir. Etkisinin başlaması çok hızlıdır ve etki süresi oldukça kısadır. Eliminasyon yarı-ömrü yalnızca 9 dakikadır(36).



Şekil III. Esmololün kimyasal yapısı

Bunların sonucu olarak, esmolol tam bir β blokaj düzeyine hızla titre edilebilir ve eğer gerekirse etkileri hızla geri çevirebilir.

İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından, 10 ila 20 dakika içinde β blokajın ortadan kalktığı görülür. Ayrıca, tedavi edici dozlarda esmolol un belirgin bir intrinsek semptomimetik aktivitesi

veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. Bu özellikleri esmolola; kalp hızı ve kan basıncının acil kontrolünde parenteral β blokerler arasında kendine özgü bir kullanışlılık sağlamaktadır(36).

METABOLİZMA

Esmolol yapısındaki ester bağlarının esas olarak eritrositlerin sitozellerinde bulunan esterazlar tarafından hidrolize edilmesi ile hızla metabolize edilir. Plazma kolin-esterazlarından ve eritrosit zarlarındaki asetil-kolin-esterazlardan etkilenmemektedir.

Hayvan deneylerinde, asit yapıdaki metabolitin esmololdaki aktivitenin yaklaşık 1/1500'ü oranında bir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Normal gönüllülerde ise bu metabolitin kandaki seviyeleri β blokaj yapacak düzeylere ulaşmamıştır(36).

DAĞILIM/ELİMİNASYON YARI-ÖMÜR

Esmolol yaklaşık 2 dakikalık hızlı bir dağılım yarı-ömrüne ve yaklaşık 9 dakika süren kısa bir eliminasyon yarı-ömrüne sahiptir.

Uygun yükleme dozuyla birlikte, 50 ila 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$. (0.05 ila 0.3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dk}$.) dozunda uygulanan esmolol'un kan düzeyleri 5 dakika içinde kararlı duruma ulaşmaktadır (Yükleme dozu uygulanmadığında, kararlı duruma ulaşma süresi yaklaşık 30 dakikadır.). Bu sınırlar arasındaki dozlarda uygulandığında, dozla doğru orantılı hemodinamik etkiler ortaya çıkmaktadır. Eliminasyon dozdan bağımsızdır(36).

ETKİ SÜRESİ

Esmolol infüzyonuna devam edildiği sürece, β blokaj etkileri görülür. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından kararlı durum kan düzeyleri hızla azalır ve 10 ila 20 dakika içinde β blokajın ortadan kalktığı gözlenir(36).

KARDİYOSELEKTİVİTE

Esmolol esas olarak kalp kasında yerleşmiş olan β_1 reseptörleri inhibe etmektedir. Fakat bu etki kesin değildir ve yüksek dozlarda bronşiyal ve vasküler kas yapılarında yerleşmiş olan β_2 reseptörleri de inhibe etmeye başlar.

Esmolol'un göreceli kardiyoselektivitesi, aktif kalp hastalığının yanında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan kimselerde ve astımlı hastalarda gösterilmiştir. Hafif şiddette astımı olan hastalarda esmolol kullanımı bronkokonstrüksiyona yol açmaz. Esmolol infüzyonu sırasında SR_{aw} 'da doza bağımlı bir miktar yükselme eğilimi ortaya çıkmışsa da klinik olarak anlamlı değildir. Buna karşın, propranolol kullanıldığında klinik olarak belirgin

bronkokonstriksiyon ortaya çıkmaktadır(37). Esmolol infüzyonu sırasında, solunum sıkıntısı ve “wheezing” atakları görülmez ve arteriyel oksijen saturasyonunda anlamlı değişiklikler ortaya çıkmamaktadır(38).

ENDİKASYONLAR VE UYGULAMA

Esmolol aşağıdaki durumların tedavisi için endikedir.

- a) Supraventriküler taşikardiler (atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve sinüs taşikardisi)
- b) Peroperatif dönemde oluşan taşikardi ve hipertansiyon

KONTRENDİKASYONLAR

- Ciddi bradikardi
- Birinci dereceden ileri kalp bloğu
- Kardiyojenik şok
- Belirgin kalp yetersizliği

CERRAHİDE VE ANESTEZİDE ESMOLOL

Hemodinamik Kontrol

İskemik kalp hastalığı olan veya diyabet, hipertansiyon ve periferel damar hastalığı gibi önemli risk faktörlerine sahip olan hastalar; cerrahi işlemin neden olduğu stres dolayısıyla miyokardın oksijen ihtiyacının artması nedeniyle perioperatif dönemde miyokard iskemisi geçirme riski taşır. Adrenerjik, strese bağlı yanıt anestezinin ve cerrahi işlemin çeşitli safhalarında ortaya çıkabilir. Bu safhalar arasında indüksiyon, entübasyon, insizyon, manipülasyon, ekstübasyon ve derlenme dönemlerini saymak mümkündür(39,40). Özellikle kalp hızı olmak üzere hemodinaminin kontrol altında tutulması; Kötü kardiyak sonuçlara yol açabilen ve post-operatif dönemde daha sık görülen miyokard iskemisinin gelişimini engellemek açısından önemlidir(39,40).

Peri-operatif dönemde ortaya çıkan stres yanıtının tedavi edilmesinde ve post-operatif dönemde hemodinamik kontrolün sağlanmasında esmololün etkinliği ve güvenliliği kapsamlı şekilde çalışılmıştır(39,40).

İNTRA-OPERATİF TAŞİKARDİNİN TEDAVİSİ

İntravenöz yoldan bolus olarak uygulanan esmolol’un intra-operatif taşikardi tedavisindeki etkinliğini kanıtlanmıştır(41).

KALP CERRAHİSİ

Kalp cerrahisi uygulanmış hastaların operasyon sonrası dönemde özel gereksinimleri vardır. İlk olarak bu hastaların yatkın oldukları supraventriküler taşikardilerin (SVT) kontrolü gerekir. Kalp cerrahisi uygulanan hastaların %30’una varan kısmında atriyal fibrilasyon gelişmektedir. İkinci

olarak, yeni greftlerin zarar görmesini engellemek için kan basıncının kontrolü gerekir. Esmolol hem kan basıncının ve hem de kalp hızının kontrolünü sağlayarak kalbin yükünü azaltır(42).

BEYİN CERRAHİSİ

Beyin cerrahisi uygulamaları büyük miktarda adrenalin salınımına neden olur. Sonuçta ortaya çıkan taşikardi ve hipertansiyon cerrahi sahasında aşırı kanamalara, kafa içi basıncının artmasına ve miyokard iskemisine yol açabilir. Esmolol adrenerjik stres yanıtını önlemek açısından bu tür durumlar için oldukça uygundur. Ayrıca hastalar çoğunlukla stabil değildirler ve esnek hemodinamik kontrole ihtiyaç duyarlar. Yeterli serebral perfüzyonun sağlanabilmesi için diastolik basıncın idamesi de ayrıca önemlidir. Esmolol diastolik kan basıncını idame ettirirken, kalp hızını ve sistemik kan basıncını da kontrol altına almaktadır. Bu özelliği, böylesi endikasyonlarda kullanılan örneğin, vazodilatörler ve labetalol gibi ajanlardakinden farklıdır. Çünkü diğer ajanlar sistemik kan basıncını düşürse de, vazodilatasyon serebral perfüzyonun azalmasına ve refleks taşikardiye neden olabilmektedir(43).

GÜVENLİK PROFİLİ

Kontrollü klinik şartlarında Esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur. En önemli yan etki hipotansiyondur.

900'ün üzerinde hastayı kapsayan klinik çalışmalarda, bu hastaların %12'inde semptomlu hipotansiyon görüldüğü (sersemlik hissi gibi) ve hastaların %11'inde tedavinin yarıda kesildiği tespit edilmiştir. Semptomatik hipotansiyonlu hastalar, tüm semptomatik vakaların yaklaşık yarısı kadarıdır. Hastaların yaklaşık %25'inde ise semptomsuz hipotansiyon belirmiştir. Bu hastaların % 63'ünde hipotansiyon Esmolol infüzyonu sırasında düzelmiş ve geri kalan hastaların % 80'inde de tedavinin sonlandırılmasından sonraki 30 dakika içinde düzelmiştir(44).

Şiddetli bradikardisi, birinci derecenin üstünde kalp bloğu, kardiyojenik şoku ve belirgin kalp yetmezliği olan hastalarda esmolol kullanılması kontrendikedir. Esmolol sol ventrikül fonksiyon kusuru, hipotansiyonu ve bronkospazm olan kimselerde dikkatli kullanılmalıdır(45).

TIYOPENTAL

Anestezi uygulamasında kullanılan tiyobarbitüratlarda 2. karbondaki oksijen atomun yerini bir sülfür (S) atomu almıştır. Bu küçük kimyasal değişiklikler barbitüratın santral sinir sistemindeki etkisinin çabuk başlamasını ve kısa sürmesini sağlar(46).

Tiyopentalin intravenöz uygulanmasını takiben santral sinir sistemindeki etkisinin başlangıç zamanı, fizyokimyasal özellikleri ile özellikle yüksek lipid eriyebilirliği ve pKa değeriyle ilgilidir. Tiyopentalin santral etkilerinin şiddeti ise dozla ilgilidir. Yüksek doz etki süresini uzatabilir. Tiyopentalin 3 - 5 mg / kg dozda uygulanması, 10 - 15 dakika süren bilinç kaybı ve 5 - 10 dakika süren bir anestetik devre oluşturur.

Tiyopentalin etkisinin kısa olmasının nedeni ilacın beyinden diğer dokulara yeniden dağılımıdır. Tiyopentalin beyinden yeniden dağılımında kaslar ve cilt dokusu yağ dokusundan daha önemli bir rol oynar. Yağ dokusu gibi az kanlanan dokulara yavaş redistribüsyonu ise tiyopentalin postanestetik santral sinir sistemi etkilerinden kurtulmaya yardım eder. Yağ dokusunun tiyopentale ilgisi çok azdır. Bu nedenle yağ dokusunda tutulması uzun bir zaman alır. Çok kısa etkili barbitüratların etkilerinin kısa sürmesi çabuk yıkılmalarından değil, kandan çok kısa sürede taşınmalarındandır. Tiyopentalin hepatic metabolizması yavaştır, % 1'den azı değişmeden idrarla atılır. Majör metabolizma yolu oksidasyondur(46).

Etki Mekanizmaları

Barbitüratlar esas olarak retiküler aktive edici sistemi deprese ederler. Santral sinir sisteminde spesifik sinapslarda iki tip etki oluştururlar.

İnhibitör nörotransmitterlerin etkilerini kolaylaştırır veya artırır. GABA'nın etkisi ile açılan Cl⁻ iyon kanallarının uzun süre açık durumda kalmasına neden olarak ve kanalların içini tıkayarak (kanal blokörü gibi) etki ederler.

Eksitator nörotransmitterlerin (asetilkolin, glutamik asit) sinaptik etkilerini inhibe eder, yüksek dozlarda sinaptik iletimi bloke ederler. Tüm bu bulgular barbitüratların santral sinir sistemi'deki etkilerinin spesifik barbitürat reseptörleri aracılığı ile oluştuğunu düşündürmektedir(46).

Santral Sinir Sistemindeki Etkileri

A - Yüksek (Anestetik) dozlarda : Tiyopental :

1. Beynin oksijen tüketimini azaltır, beyin metabolizma hızını önemli derecede düşürür. Beyin metabolizma hızındaki azalma beyin kan akımı gereksiniminde azalmaya neden olur, bu beyin damarlarında vazokonstriksiyon oluşması ile sağlanır.
2. Beyin kan akımındaki azalma, beyin kan volümünde ve intrakraniyal basınçta düşmeye neden olur. Beyin metabolizması üzerindeki bu etki beynin hem hasara uğrayan hem de perfüze olan sağlam bölgelerini korur. Tiyopental : Beynin kan akımını azaltması, perfüzyon basıncını artırması, metabolizma hızını düşürmesi nedeniyle kafa içi basınç artışı olan hastaların endüksiyonunda çok yararlı bir ajandır.
3. Hipnoz, Sedasyon ve Bilinç kaybı,
4. Antikonvülfik etki.

B - Düşük dozlarda (25 - 50 mg) :

Ağrı eşiğini düşürür. Bu nedenle «antianaljezik» veya «hiperaljezik» etki gösterir. Yüksek dozlarda da cerrahi anestezi oluşturmaz, aksine kardiyovasküler ve solunum depresyonu oluşturur. Analjezik etkisi yoktur(47, 48).

Kardiyovasküler Etkileri

Kalpte : Doza bağlı olarak direkt miyokard depresyonu oluşturur. Aynı zamanda koroner kan akımı, kalp hızı ve miyokardın oksijen tüketimini artırır. Kesin sonuç doza bağlı olarak kan basıncı, kardiyak output ve stroke volümdeki düşmedir. Tiyopental enjeksiyon hızına bağlı olarak kardiyovasküler depresyon oluşturur. Erişkinde 50 mg / dk dozunda verilmesi halinde kan basıncında hiç bir değişiklik oluşturmaz. Damarlarda : Direkt olarak damar düz adalesini etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Venöz tonüsü azaltır ve venöz dönüşte azalmaya neden olur. Histamin salınımına neden olur : Hipotansiyon, ürtiker, allerjik reaksiyon oluşturabilirler(46).

Solunuma Etkileri

Tiyopental dozla ilgili olarak :Solunumu deprese eder. Solunum merkezinin CO₂'e cevap verme yeteneğini baskılar. Laringospazm ve bronkospazmı davet edebilir(46,47).

Karaciğere Etkileri

Tiyopental indüksiyon dozlarında (3 - 5 mg / kg) karaciğer fonksiyonunda önemli bir değişiklik oluşturmaz. Yüksek dozlarda hepatik fonksiyonda geçici değişikliklere neden olabilir. Ancak bu değişikliklerin klinik olarak önemi yoktur. Yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımı (beyin travmasında) hepatik enzim fonksiyonunu indükleyebilir(46,47).

Böbreklere Etkisi

Tiyopentalin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi primer olarak renal kan akımı ile ilgilidir. Kardiyovasküler depresyon renal kan akımında azalma ve böylece böbrek fonksiyonunun düşmesine neden olur(46,47).

Diğer Farmakolojik Etkileri

Tiyopental plasentadan fötüse geçmesine karşın gebe uterus üzerinde çok az etkilidir. Tiyopental nöromusküler kavşakta önemli bir etki oluşturmaz ve kas gevşetici ilaçlarla etkileşmez (47).

Yan Etkileri

Barbitüratların kullanılmasından sonra derlenme uzun sürer. Tiyopental veya metoheksitalden sonra hastalar 24 saat araba kullanmamalıdır. Lokal etkileri : Tiyopentalin % 2,5 veya metoheksitalin % 1 konsantrasyonda intravenöz olarak enjeksiyonu çok nadiren venöz irritasyon veya tromboza neden olur(47).

Kontrendikasyonları

Akut intermitant porfiri ve muhtemelen hem sentezinde yetmezlik gösteren diğer porfirilerde kontrendikedir. Rölatif kontrendikasyonları, infantlar, yenidoğanlar ve yaşlı hastalar, kardiyak rezervi sınırlı hastalar (Mitral stenozu, kalp tamponatı, hipovolemi), karaciğer, böbrek yetmezliği ve endokrin bozuklukları bulunan hastalardır (46).

VEKURONYUM

Histamin serbestleşmesine veya kardiyovasküler yan etkilere yol açmayan aminosteroid yapısında, orta etki süreli bir nondepolarizan kas gevşeticidir. Vekuronyum, pankronyum molekülünün demetilasyonu ile oluşan monokuarterner bir amonyum bileşiğidir. Bu demetilasyon, molekülün asetilkolin benzeri özelliklerini azaltır ve hepatik tutulumunu güçlendiren lipofilitesini artırır. Vekuronyum, spontan deasetilasyona uğrar. Sonuçta ortaya çıkan metabolitlerin en güçlüsü olan 3-OH vekuronyum, vekuronyumun yaklaşık %60'ı kadar bir aktiviteye sahiptir, böbrekler yoluyla atılır ve uzayan paraliziye neden olabilir. Kardiyovasküler etkisinin olmaması ve orta etki süreli kas gevşeticiler grubuna girmesi, vekuronyumu kalp hastalığı bulunan veya kısa süreli gününbirlik cerrahi girişim geçirecek olan olgular için uygun bir seçenek durumuna getirmektedir (49).

İZOFLURAN

Enfluranın izomeri olan bir metil eterdir. 1971' de kullanıma girmiştir. Renksiz yanıcı ve patlayıcı olmayan, koruyucu işlem görmemiş stabil bir maddedir. Sodalime, metal ve ultraviyole ile reaksiyona girmez. Ancak %0.2' si metabolize olur(50).

Kardiyovasküler sisteme etkisi: Myokardı halotandan daha az deprese ederken, ventriküler iletimi deprese etmez. Katekolaminlerin varlığında aritmi azdır. Sistemik vasküler rezistanstaki düşme ile kan basıncını düşürebilir(51).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde elektif operasyonu planlanan ASA I, 21-70 yaşları arasındaki 90 olgu rastgele üç grup oluşturularak çalışmaya alındı. Entübasyon güçlüğü beklenen hastalar kapsam dışı bırakıldı.

Tüm hastalar bir gün önceden görülerek fizik muayeneleri yapıldı, laboratuvar bulguları değerlendirildi. Operasyon öncesi 6-8 saatlik sürede katı ve sıvı gıda almamaları istendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar ameliyat öncesinde bilgilendirildi ve onayları alındı. Hastalara el sırtından 20 G kanül ile damar yolu açılarak 10 mL/kg/saat ringer laktat infüzyonuna başlandı. Hastalara midazolam 0.05 mg/kg IV verilerek premedikasyon yapıldı. Ameliyathaneye alınan hastalara “CAMS II Comprehensive Anesthesia Monitor” ile standart D II derivasyonunda

EKG, otomatik non-invaziv kan basıncı ve puls oksimetre ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörizasyonu uygulandı. BIS değerleri “BIS monitor Aspect A 2000™, USA” ile izlendi.

Hastalar rastgele üç çalışma grubuna ayrıldı.

Grup I’e (n=30) 2 mg/kg esmolol,

Grup II’ye (n=30) 0.3µg/kg sufentanil,

Grup III’e (n=30) 2 µg/kg fentanil bolus olarak uygulandı. İlacın uygulanmasını takiben IV tiyopental 6 mg/kg ve IV vecuronium 0.1 mg/kg verildi.

İndüksiyonu takiben 3 dakika sonra laringoskopi ve endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Kırkbeş saniye içerisinde trakeal entübasyon gerçekleştirilemeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastanın pozisyonu çalışma periyodu süresince değişmedi.

Anestezi idamesinde tüm gruplara %40 (2L/dk) O₂ ve %60 (3 L/dk) N₂O ile %1 MAC izofluran verildi.

Hastaların induksiyon öncesi sistolik (SAB), diastolik (DAB), ortalama (OAB) arter basınçları kalp atım hızı (KAH), oksijen saturasyonları (SpO₂) ve BIS değerleri bazal değer olarak belirlendi.

Tüm gruplarda bu ölçümler, induksiyon sonrası, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., ve 10. dakikalarda olmak üzere ölçülüp kaydedildi. Cerrahi insizyon bu veri toplama işlemi tamamlandıktan sonra gerçekleştirildi.

Hastalar end-tidal CO₂ değeri 30-35 mmHg arasında tutulacak şekilde mekanik ventilasyon ile solutuldu.

İstatistiksel incelemeler;

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0” programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, Standart Sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ANOVA, Student-t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güvenlik aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Tablo 6. Esmolol uygulanan gruptaki hastaların dökümü (Grup I)

NO	İSİM	PROTOKOL	YAŞ	CİNSİYET	ASA
1	E. A.	11228	22	E	I
2	G. G.	13519	30	E	I
3	K. İ.	12879	45	E	I
4	H. Ü.	13184	35	E	I

5	D. Y.	8365	28	K	I
6	Y. Ö.	13728	31	E	I
7	R. Ü.	13091	50	E	I
8	Ş. K.	13436	40	E	I
9	M. A.	12971	28	E	I
10	G. Ü.	12478	35	K	I
11	K. A.	13356	25	E	I
12	E. A.	13118	40	E	I
13	T. T.	12475	30	E	I
14	E. B.	13146	23	K	I
15	N. A.	12980	33	K	I
16	H. Ş.	12755	26	K	I
17	S. D.	12110	70	E	I
18	K. T.	12677	28	K	I
19	A. A.	11701	39	E	I
20	M. K.	11708	36	E	I
21	M. K.	11613	28	E	I
22	Ş. D.	11308	40	K	I
23	H. N.	11159	33	E	I
24	S. S.	10918	29	K	I
25	G. B.	11176	22	K	I
26	D. K.	11033	30	K	I
27	Y. G.	10325	46	E	I
28	N. B.	10881	35	K	I
29	İ. B.	10895	26	K	I
30	F. G.	10735	27	K	I

Tablo 7. Sufentanil uygulanan gruptaki hastaların dökümü (Grup II)

NO	İSİM	PROTOKOL	YAŞ	CİNSİYET	ASA
1	R. K	11231	40	K	I
2	G. Ç.	14341	40	K	I
3	Ş. Ö.	15213	35	K	I
4	M. D.	15216	37	E	I
5	E. K.	15212	29	E	I
6	F. T.	14541	34	K	I

7	N. K.	15218	39	K	I
8	A. Ö.	13773	30	K	I
9	Ş. A.	10419	31	E	I
10	F. E.	13778	25	K	I
11	H. Ş.	9702	34	E	I
12	E. K. U.	10189	33	K	I
13	F. Y.	10190	44	K	I
14	M. Ç.	9814	24	K	I
15	A. B.	10299	34	K	I
16	İ. S.	10296	28	K	I
17	Z. A.	10245	20	K	I
18	M. E.	10012	42	E	I
19	A. A.	11701	39	E	I
20	Z. S.	9813	49	K	I
21	H. Ö.	9695	34	K	I
22	D. U.	9446	28	K	I
23	N. B.	9468	42	K	I
24	A. Ö.	9582	50	K	I
25	R. G.	9564	37	E	I
26	Y. T.	8044	30	E	I
27	M. S.	9396	29	E	I
28	F. K.	8880	20	K	I
29	U. K.	8899	19	E	I
30	E. G.	9021	34	E	I

Tablo 8. Fentanil uygulanan gruptaki hastaların dökümü (Grup III)

NO	İSİM	PROTOKOL	YAŞ	CİNSİYET	ASA
1	R. A.	9013	33	K	I
2	B. K.	7815	35	E	I
3	Y. C. Ç.	8254	27	K	I
4	G. U.	9064	42	K	I
5	Z. U.	8865	44	K	I
6	V. E.	9017	43	K	I
7	M. D.	8606	26	E	I

8	M. E.	8833	24	E	I
9	Y. Y.	8465	37	E	I
10	Ş. Y.	8399	22	K	I
11	H. A.	8392	49	E	I
12	N. B.	8412	36	K	I
13	F. S.	8611	47	E	I
14	S. D.	7984	20	K	I
15	İ. Ç.	7542	69	E	I
16	Ş. Ö.	8144	24	K	I
17	K. B.	8138	29	E	I
18	S. Ç.	7161	40	K	I
19	G. D.	7860	27	K	I
20	V. M.	8007	36	E	I
21	E. G.	21192	38	E	I
22	H. C.	7832	70	E	I
23	S. D.	7568	30	K	I
24	Ç. O.	8000	22	K	I
25	T. K.	7620	24	K	I
26	N. G.	7537	32	E	I
27	Z. A.	5527	52	E	I
28	N. Ç.	5334	63	K	I
29	L. B.	6749	33	K	I
30	H. T.	7015	34	E	I

BULGULAR

Tablo 9a, 9b. Grupların yaş ve cinsiyetlerinin karşılaştırılması

Tablo 9a

GRUP	YAŞ				N
	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	
ESMOLOL	33.6667	9.9111	22.00	70.00	30
SUFENTANİL	33.3667	7.7526	19.00	50.00	30
FENTANİL	36.9333	13.3001	20.00	70.00	30
Total	34.6556	10.5768	19.00	70.00	90
YAŞ ORTALAMASI BAKIMINDAN GRUPLAR ARASINDA ÖNEMLİ FARK YOKTUR(p=0.800).					

Tablo 9b.

	GRUP			Total
	ESMOLOL	SUFENTANİL	FENTANİL	

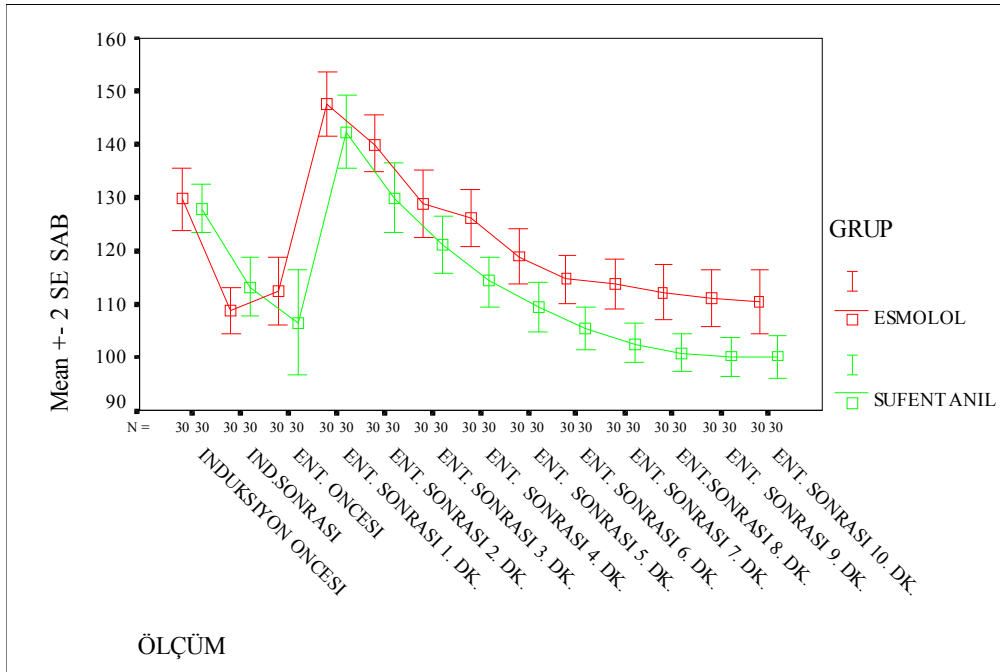
CİNSİYET	KADIN	N	13	19	16	48
		%	43.3%	63.3%	53.3%	53.3%
	ERKEK	N	17	11	14	42
		%	56.7%	36.7%	46.7%	46.7%

CİNSİYET BAKIMINDAN GRUPLAR ARASINDA ÖNEMLİ FARK YOKTUR(P=0.300).

GRUPLARIN SİSTOLİK ARTER BASINÇLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 10. Grup I ve Grup II hastaların sistolik arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

İşlem	GRUP I	GRUP II	P değeri
İnd. öncesi	129.63±15.55	127.90±12.06	0.920
İnd. Sonrası	108.70±11.77	113.07±12.06	0.508
Ent. öncesi	112.33±16.72	106.47±26.79	0.528
Ent. sonrası 1. dk	147.53±15.91	142.13±18.91	0.579
Ent. sonrası 2. dk	140.07±14.88	129.87±17.76	0.128
Ent. sonrası 3. dk	128.87±17.15	121.17±14.77	0.291
Ent. sonrası 4. dk	126.77±14.29	114.20±13.09	0.010
Ent. sonrası 5. dk	118.97±14.45	109.47±12.48	0.043
Ent. sonrası 6. dk	114.70±12.85	105.43±10.81	0.019
Ent. sonrası 7. dk	113.63±12.42	102.63±10.20	0.008
Ent. sonrası 8. dk	112.17±14.09	100.90±9.61	0.013
Ent. sonrası 9. dk	111.07±14.44	100.10±10.40	0.013
Ent. sonrası 10dk	110.47±14.09	100.10±11.09	0.041



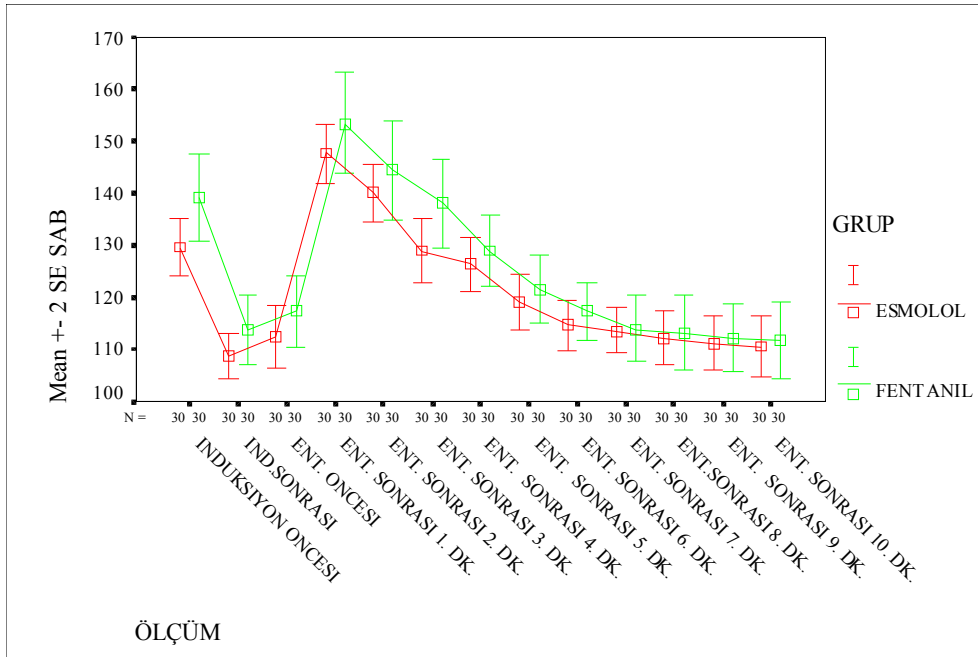
Şekil IV. Grup I ve Grup II hastaların sistolik arter basınçlarının karşılaştırılması

Gruplar arası değerlendirmede tüm ölçüm zamanları karşılaştırıldığında, grup I ve grup II hastalarda entübasyon sonrası 4-10 dakikalarda yapılan ölçümlerde sistolik arter basınçları sufentanil

lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu (sırasıyla p=0.010, 0.043, 0.019, 0.008, 0.013, 0.013, 0.041).

Tablo 11. Grup I ve Grup III hastaların sistolik arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

İşlem	GRUP I	GRUP III	P değeri
İnd. öncesi	129.63±15.55	139.10±22.37	0.089
İnd. Sonrası	108.70±11.77	113.77±18.18	0.417
Ent. öncesi	112.33±16.72	117.27±18.05	0.636
Ent. sonrası 1. dk	147.53±15.91	153.37±26.51	0.529
Ent. sonrası 2. dk	140.07±14.88	144.50±26.05	0.671
Ent. sonrası 3. dk	128.87±17.15	138.03±22.94	0.129
Ent. sonrası 4. dk	126.77±14.29	128.93±18.96	0.787
Ent. sonrası 5. dk	118.97±14.45	121.50±17.73	0.792
Ent. sonrası 6. dk	114.70±12.85	117.37±14.95	0.707
Ent. sonrası 7. dk	113.63±12.42	113.93±17.83	0.996
Ent. sonrası 8. dk	112.17±14.09	113.00±19682	0.975
Ent. sonrası 9. dk	111.07±14.44	112.20±17.98	0.951
Ent. sonrası 10dk	110.47±14.09	111.73±20.28	0.951

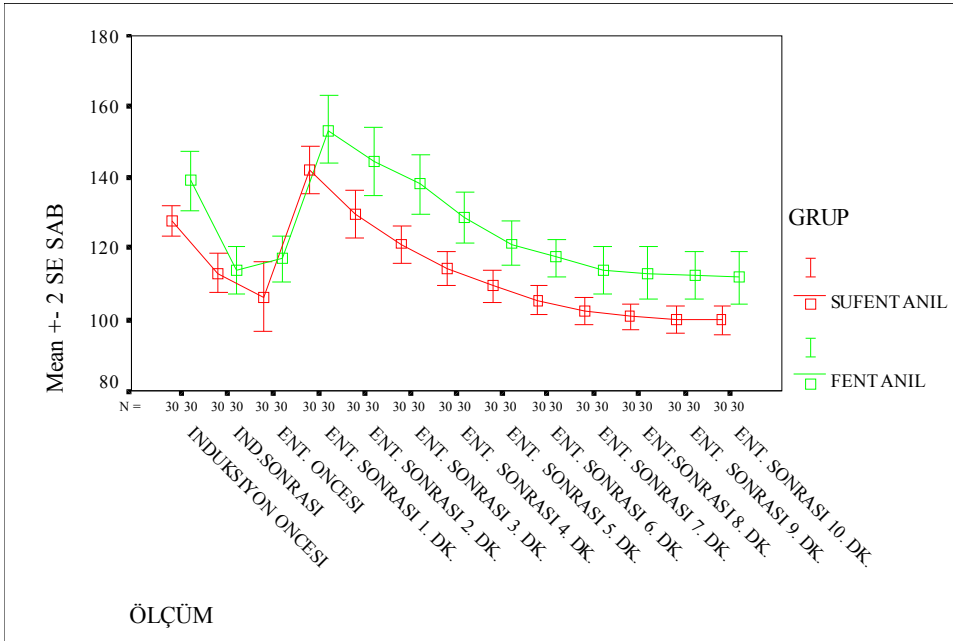


Şekil V. Grup I ve Grup III hastaların sistolik arter basınçlarının karşılaştırılması

Grup I ve Grup III hastalar sistolik arter basınçları bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 12. Grup II ve Grup III hastaların sistolik arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

İşlem	GRUP II	GRUP III	P değeri
İnd. öncesi	127.90±12.06	139.10±22.37	0.036
İnd. Sonrası	113.07±12.06	113.77±18.18	0.987
Ent. öncesi	106.47±26.79	117.27±18.05	0.120
Ent. sonrası 1. dk	142.13±18.91	153.37±26.51	0.100
Ent. sonrası 2. dk	129.87±17.76	144.50±26.05	0.016
Ent. sonrası 3. dk	121.17±14.77	138.03±22.94	0.002
Ent. sonrası 4. dk	114.20±13.09	128.93±18.96	0.001
Ent. sonrası 5. dk	109.47±12.48	121.50±17.73	0.007
Ent. sonrası 6. dk	105.43±10.81	117.37±14.95	0.002
Ent. sonrası 7. dk	102.63±10.20	113.93±17.83	0.006
Ent. sonrası 8. dk	100.90±9.61	113.00±19682	0.007
Ent. sonrası 9. dk	100.10±10.40	112.20±17.98	0.005
Ent. sonrası 10dk	100.10±11.09	111.73±20.28	0.029



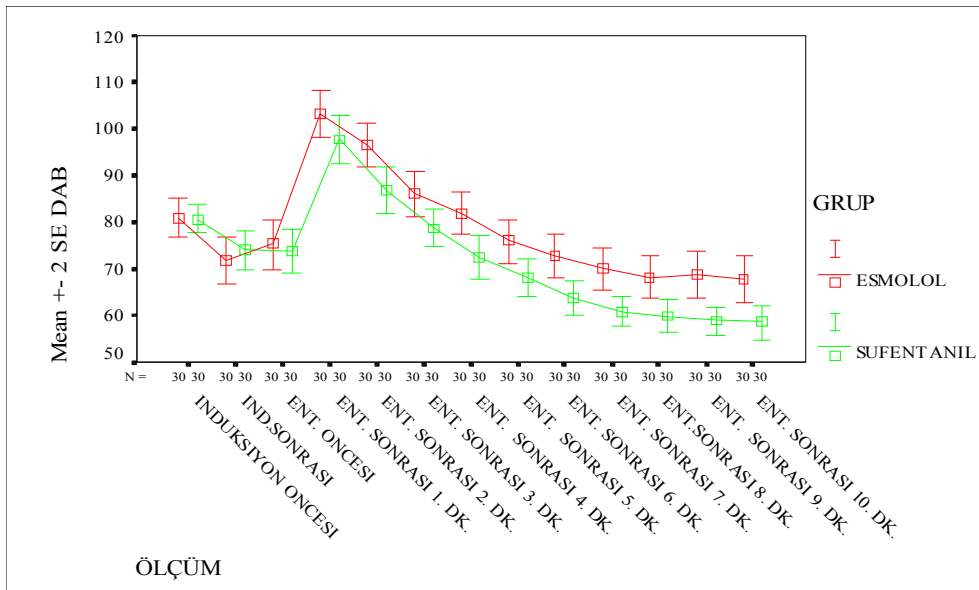
Şekil VI. Grup II ve Grup III hastaların sistolik arter basınçlarının karşılaştırılması

Gruplar arası değerlendirmede tüm ölçüm zamanları karşılaştırıldığında, grup II ve grup III hastalarda entübasyon sonrası 2-10. dakikalarda yapılan ölçümlerde sistolik arter basınçları sufentanil lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu (sırasıyla p=0.016, 0.002, 0.001, 0.007, 0.002, 0.006, 0.007, 0.005, 0.029).

GRUPLARIN DİASTOLİK ARTER BASINÇLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 13. Grup I ve Grup II hastaların diastolik arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

İŞLEM	GRUP I	GRUP II	P değeri
İnd. Öncesi	81.03±11.67	80.70±8.54	0.992
İnd. Sonrası	71.67±13.77	73.90±11.44	0.789
Ent. öncesi	75.17±14.75	73.67±13.00	0.907
Ent sonrası 1. dk	103.37±13.44	97.70±14.24	0.352
Ent sonrası 2. dk	96.43±13.21	86.80±13.43	0.031
Ent sonrası 3. dk	86.00±13.31	78.73±11.54	0.115
Ent sonrası 4. dk	81.97±12.77	72.37±12.35	0.002
Ent sonrası 5. dk	75.80±13.47	68.03±10.83	0.044
Ent sonrası 6. dk	72.40±12.74	63.93±9.94	0.016
Ent sonrası 7. dk	70.00±12.08	60.87±9.20	0.011
Ent sonrası 8. dk	68.17±12.28	59.80±9.68	0.011
Ent sonrası 9. dk	68.67±13.33	58.80±8.70	0.001
Ent sonrası 10. dk	67.70±13.59	58.40±10.38	0.021



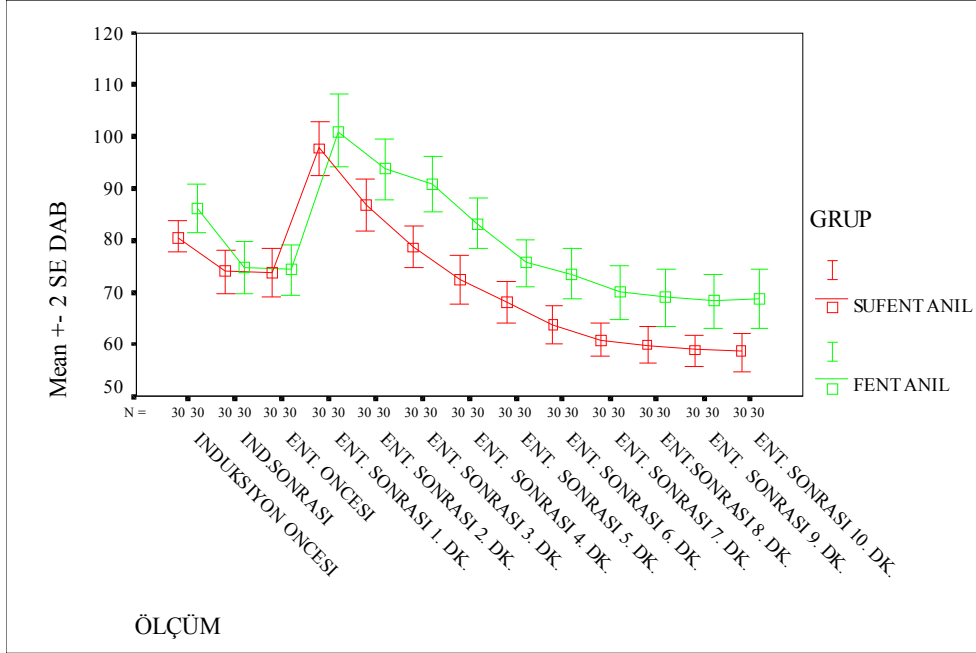
Şekil VII. Grup I ve Grup II hastaların diastolik arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

Gruplar arası değerlendirmede tüm ölçüm zamanları karşılaştırıldığında, grup I ve grup II hastalarda entübasyon sonrası 2. dk ve 4-10 dakikalarda yapılan ölçümlerde diastolik arter basınçları sufentanil lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu (sırasıyla p=0.031, 0.002, 0.044, 0.016, 0.011, 0.011, 0.001, 0.021).

Tablo 14. Grup I ve Grup III hastaların diastolik arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

İŞLEM	GRUP I	GRUP III	P değeri
İnd. Öncesi	81.03±11.67	86.10±12.45	0.182
İnd. Sonrası	71.67±13.77	74.73±14.16	0.641

Ent sonrası 5. dk	68.03±10.83	75.65±12.55	0.051
Ent sonrası 6. dk	63.93±9.94	73.47±13.12	0.008
Ent sonrası 7. dk	60.87±9.20	70.00±13.97	0.030
Ent sonrası 8. dk	59.80±9.68	68.97±15.06	0.007
Ent sonrası 9. dk	58.80±8.70	68.27±14.26	0.011
Ent sonrası 10. dk	58.40±10.38	68.70±15.12	0.009



Şekil IX. Grup II ve Grup III hastaların diastolik arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

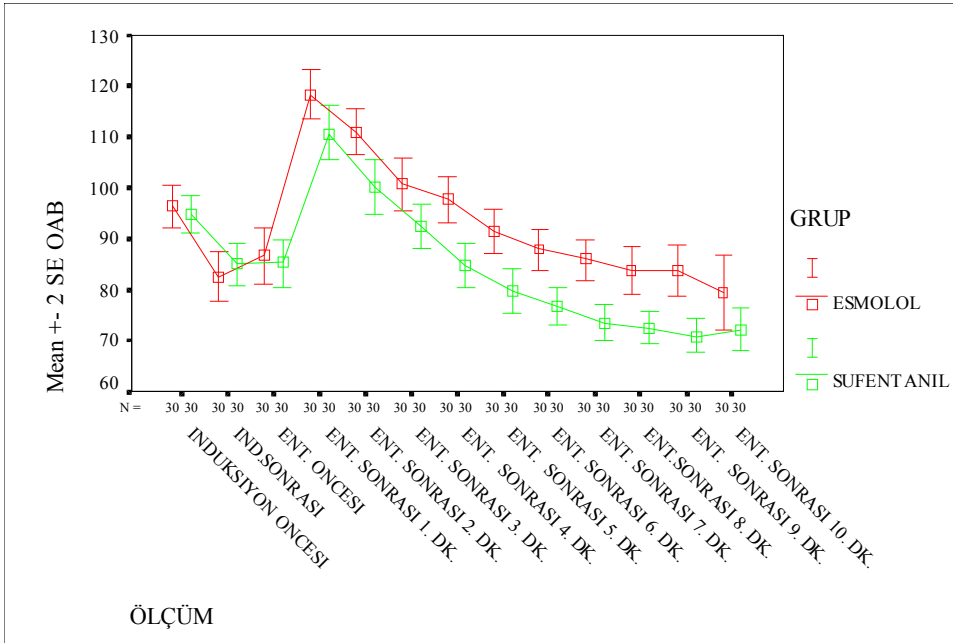
Gruplar arası değerlendirmede entübasyon sonrası 3.dk, 4. dk ve 6-10 dakikalarda yapılan ölçümlerde diastolik arter basınçlarında sufentanil lehine istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla p= 0.002, 0.005, 0.008, 0.030, 0.007, 0.011, 0.009)

GRUPLARIN ORTALAMA ARTER BASINÇLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 16. Grup I ve Grup II hastaların ortalama arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

İŞLEM	GRUP I	GRUP II	P değeri
İnd. Öncesi	96.43±11.27	94.80±10.00	0.885
İnd. Sonrası	82.47±13.02	84.97±11.78	0.767
Ent. öncesi	86.70±15.20	85.23±12.90	0.920
Ent sonrası 1. dk	118.27±12.98	110.77±14.89	0.180
Ent sonrası 2. dk	110.90±12.94	100.17±14.43	0.023
Ent sonrası 3. dk	100.60±14.11	92.43±12.12	0.097
Ent sonrası 4. dk	97.73±12.17	84.47±12.02	0.001
Ent sonrası 5. dk	91.40±12.32	79.57±11.70	0.001

Ent sonrası 6. dk	87.80±11.51	76.83±9.86	0.001
Ent sonrası 7. dk	85.80±11.38	73.57±9.27	0.001
Ent sonrası 8. dk	83.70±12.40	72.50±9.39	0.005
Ent sonrası 9. dk	83.67±13.57	70.97±9.55	0.001
Ent sonrası 10. dk	79.40±19.50	70.97±11.51	0.191



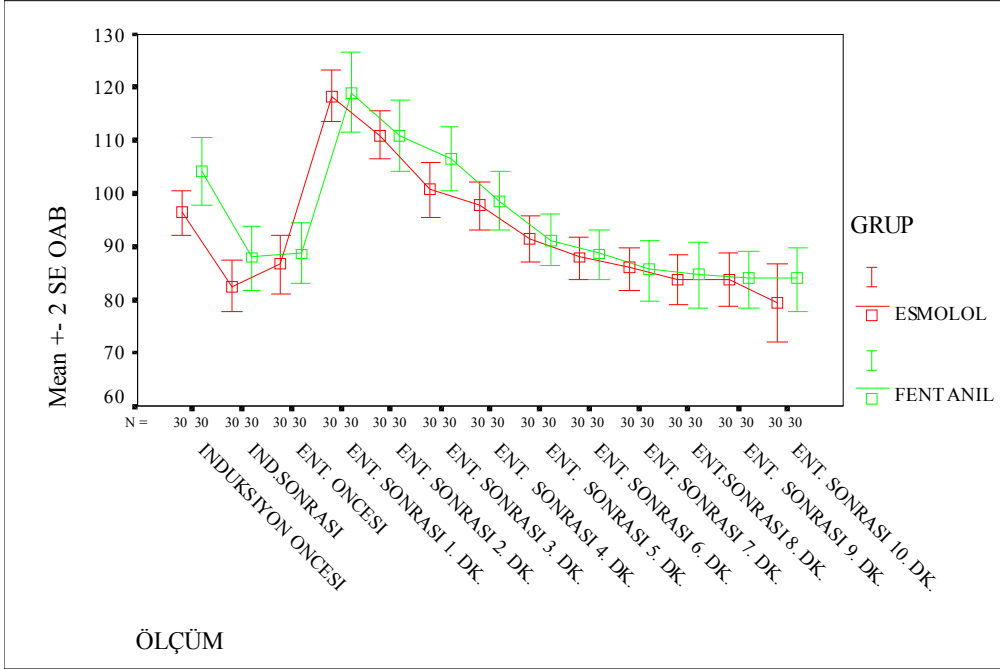
Şekil XI. Grup I ve Grup II hastaların ortalama arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

Grup I ve grup II'nin ortalama arter basınçları karşılaştırıldığında, entübasyon sonrası 2. dk ve 4-9. dakikalarda yapılan ölçümlerde, Grup II hastaların değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken (sırasıyla p=0.023, 0.001, 0.001, 0.001, 0.001, 0.005, 0.001), diğer ölçümlerde anlamlı fark görülmedi.

Tablo 17. Grup I ve Grup III hastaların ortalama arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

İŞLEM	GRUP I	GRUP III	P değeri
İnd. Öncesi	96.43±11.27	104.13±10.00	0.073
İnd. Sonrası	82.47±13.02	87.90±11.78	0.291
Ent. öncesi	86.70±15.20	88.67±12.90	0.862
Ent sonrası 1. dk	118.27±12.98	118.97±14.89	0.985
Ent sonrası 2. dk	110.90±12.94	110.90±14.43	1.000
Ent sonrası 3. dk	100.60±14.11	106.50±12.12	0.226
Ent sonrası 4. dk	97.73±12.17	98.57±12.02	0.967
Ent sonrası 5. dk	91.40±12.32	91.27±11.70	0.999
Ent sonrası 6. dk	87.80±11.51	88.43±9.86	0.976
Ent sonrası 7. dk	85.80±11.38	85.50±9.27	0.995
Ent sonrası 8. dk	83.70±12.40	84.63±9.39	0.961
Ent sonrası 9. dk	83.67±13.57	93.83±9.55	0.999

Ent sonrası 10. dk	79.40±19.50	83.87±11.51	0.535
--------------------	-------------	-------------	-------

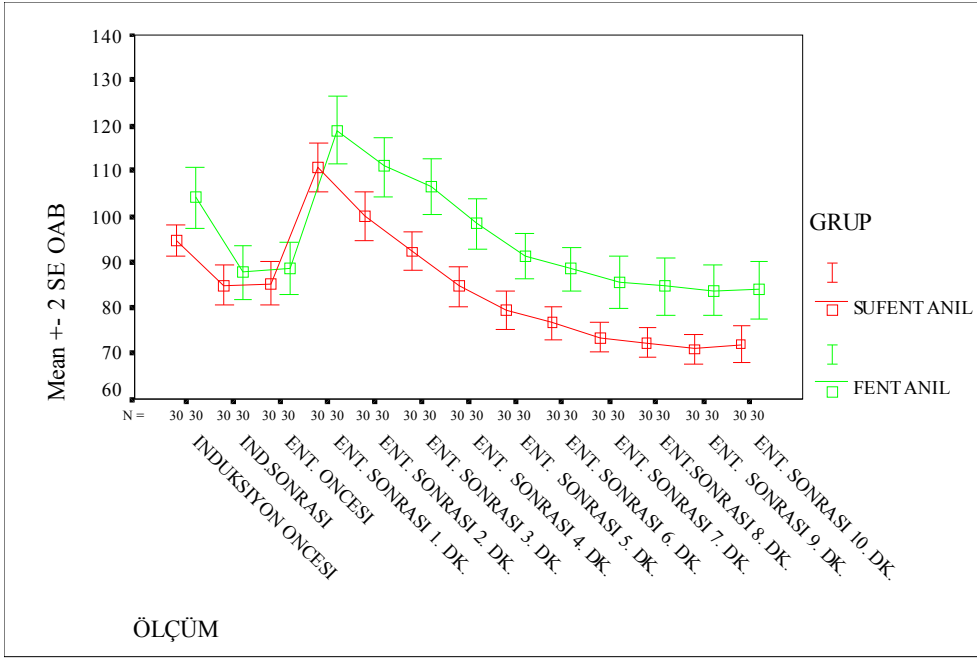


Şekil XII. Grup I ve Grup III hastaların ortalama arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

Grup I ve grup III hastalar arası değerlendirmede tüm ölçümler karşılaştırıldığında, arter basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 18. Grup II ve Grup III hastaların ortalama arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

İŞLEM	GRUP II	GRUP III	P değeri
İnd. Öncesi	94.80±10.00	104.13±10.00	0.023
İnd. Sonrası	84.97±11.78	87.90±11.78	0.695
Ent. öncesi	85.23±12.90	88.67±12.90	0.636
Ent sonrası 1. dk	110.77±14.89	118.97±14.89	0.130
Ent sonrası 2. dk	100.17±14.43	110.90±14.43	0.023
Ent sonrası 3. dk	92.43±12.12	106.50±12.12	0.001
Ent sonrası 4. dk	84.47±12.02	98.57±12.02	0.000
Ent sonrası 5. dk	79.57±11.70	91.27±11.70	0.002
Ent sonrası 6. dk	76.83±9.86	88.43±9.86	0.001
Ent sonrası 7. dk	73.57±9.27	85.50±9.27	0.001
Ent sonrası 8. dk	72.50±9.39	84.63±9.39	0.002
Ent sonrası 9. dk	70.97±9.55	93.83±9.55	0.001
Ent sonrası 10. dk	70.97±11.51	83.87±11.51	0.016



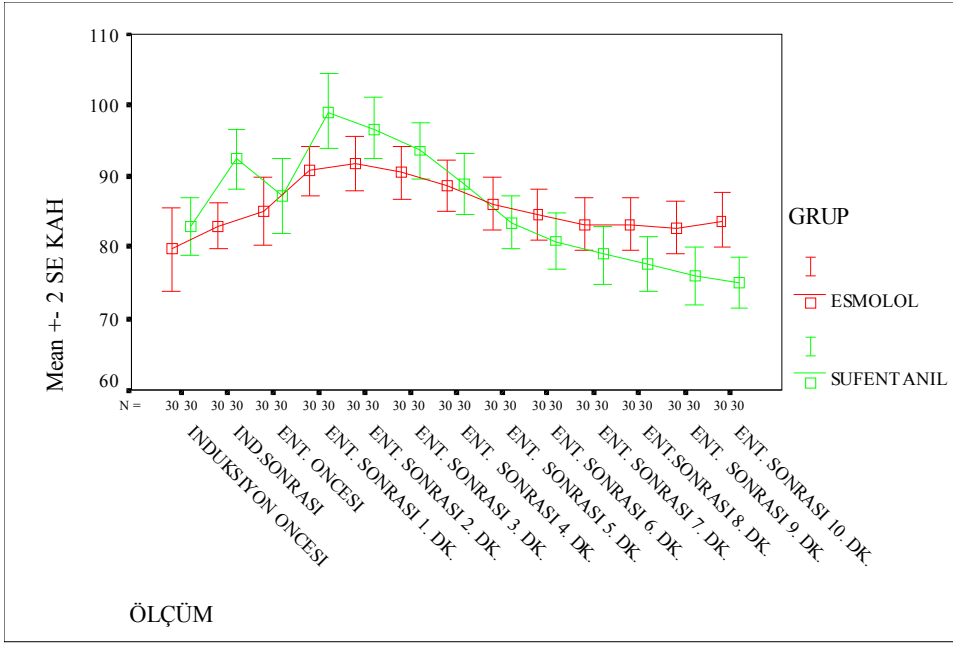
Şekil XIII. Grup II ve Grup III hastaların ortalama arter basınçlarının karşılaştırılması (mmHg±SS)

Grup II ve Grup III'nin ortalama arter basınçları karşılaştırıldığında, entübasyon sonrası 2-10. dakikalarda yapılan ölçümlerde, Grup II hastaların değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken (sırasıyla p=0.023, 0.001, 0.000, 0.001, 0.001, 0.002, 0.001, 0.016), diğer ölçümlerde anlamlı fark görülmedi.

GRUPLARIN KALP ATIM HIZLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 19. Grup I ve Grup II hastaların ortalama kalp atım hızlarının karşılaştırılması

İŞLEM	GRUP I	GRUP II	P değeri
İnd. Öncesi	79.73±16.29	82.93±11.14	0.658
İnd. Sonrası	83.00±8.83	92.33±11.53	0.004
Ent. öncesi	85.07±13.19	87.23±14.40	0.785
Ent sonrası 1. dk	90.80±9.83	99.00±14.39	0.043
Ent sonrası 2. dk	91.73±10.66	96.67±11.86	0.229
Ent sonrası 3. dk	90.43±10.15	93.53±11.04	0.571
Ent sonrası 4. dk	88.67±9.9.65	88.90±11.68	0.997
Ent sonrası 5. dk	86.13±9.78	83.47±10.39	0.572
Ent sonrası 6. dk	84.70±9.63	80.90±10.88	0.307
Ent sonrası 7. dk	83.33±10.28	78.97±11.13	0.214
Ent sonrası 8. dk	83.30±10.16	77.67±10.94	0.078
Ent sonrası 9. dk	82.80±10.40	76.03±9.64	0.033
Ent sonrası 10. dk	83.80±10.50	75.07±13.77	0.005

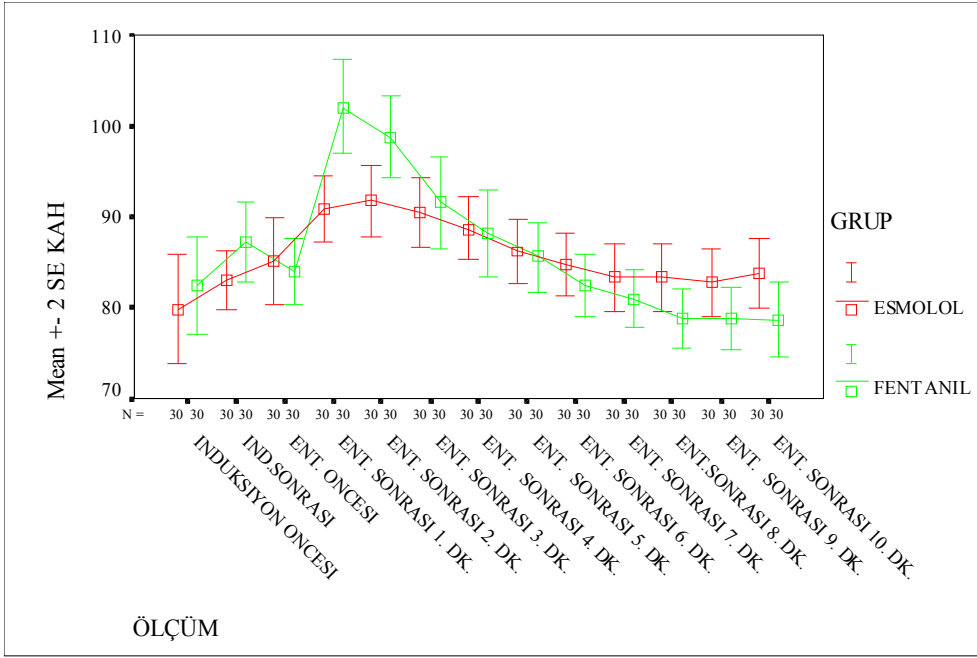


Şekil XIV. Grup I ve Grup II hastaların ortalama kalp atım hızlarının karşılaştırılması

Kalp atım hızları açısından Grup I ve Grup II karşılaştırıldığında İndüksiyon öncesi ve entübasyon sonrası 1. dk. lardaki ölçümlerde esmolol lehine anlamlı düşüş ($p=0.004, 0.043$), entübasyon sonrası 9 ve 10. dk.lardaki ölçümlerde ise sufentanil lehine anlamlı düşüşler ($p=0.033, 0.005$) gözlemlendi, diğer ölçümlerde aradaki fark anlamlı değildi.

Tablo 20. Grup I ve Grup III hastaların ortalama kalp atım hızlarının karşılaştırılması

İŞLEM	GRUP I	GRUP III	P değeri
İnd. Öncesi	79.73±16.29	82.47±11.14	0.737
İnd. Sonrası	83.00±8.83	87.23±11.53	0.297
Ent. öncesi	85.07±13.19	83.97±14.40	0.785
Ent sonrası 1. dk	90.80±9.83	102.00±14.39	0.003
Ent sonrası 2. dk	91.73±10.66	98.73±11.86	0.055
Ent sonrası 3. dk	90.43±10.15	91.53±11.04	0.933
Ent sonrası 4. dk	88.67±9.9.65	88.13±11.68	0.983
Ent sonrası 5. dk	86.13±9.78	85.53±10.39	0.714
Ent sonrası 6. dk	84.70±9.63	82.43±10.88	0.654
Ent sonrası 7. dk	83.33±10.28	80.97±11.13	0.631
Ent sonrası 8. dk	83.30±10.16	78.83±10.94	0.197
Ent sonrası 9. dk	82.80±10.40	78.77±9.64	0.286
Ent sonrası 10. dk	83.80±10.50	78.60±13.77	0.139

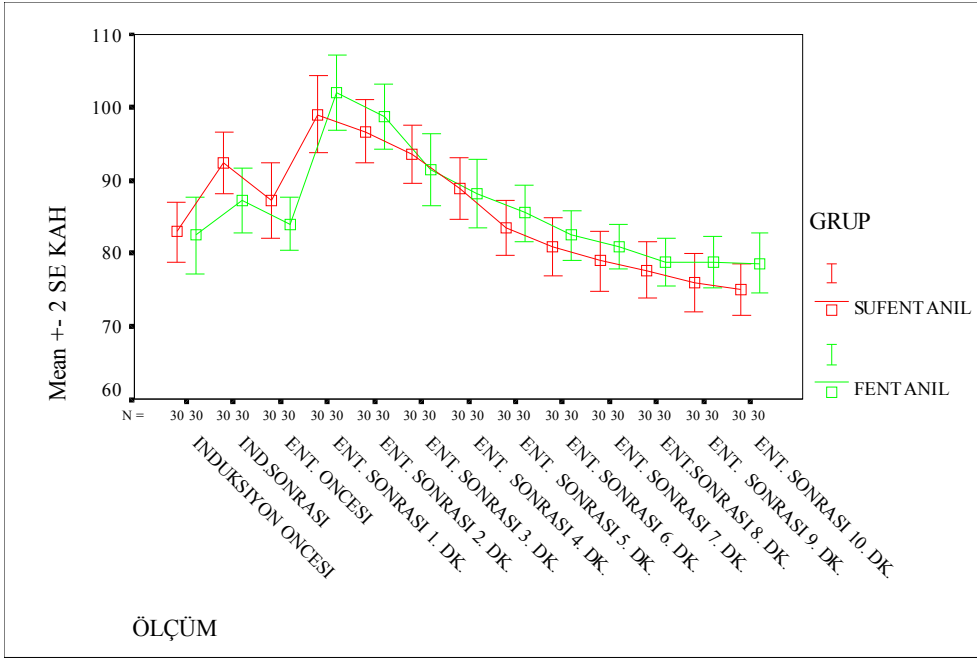


Şekil XV. Grup I ve Grup III hastaların ortalama kalp atım hızlarının karşılaştırılması

Grup I ve Grup III kalp atım hızları açısından karşılaştırıldığında entübasyon sonrası 1. dk. da esmolol lehine anlamlı düşüş gözlenmiş ($p=0.003$), diğer ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 21. Grup II ve Grup III hastaların ortalama kalp atım hızlarının karşılaştırılması

İŞLEM	GRUP II	GRUP III	P değeri
İnd. Öncesi	82.93±11.14	82.47±11.14	0.991
İnd. Sonrası	92.33±11.53	87.23±11.53	0.174
Ent. öncesi	87.23±14.40	83.97±14.40	0.579
Ent sonrası 1. dk	99.00±14.39	102.00±14.39	0.644
Ent sonrası 2. dk	96.67±11.86	98.73±11.86	0.768
Ent sonrası 3. dk	93.53±11.04	91.53±11.04	0.786
Ent sonrası 4. dk	88.90±11.68	88.13±11.68	0.964
Ent sonrası 5. dk	83.47±10.39	85.53±10.39	0.714
Ent sonrası 6. dk	80.90±10.88	82.43±10.88	0.823
Ent sonrası 7. dk	78.97±11.13	80.97±11.13	0.719
Ent sonrası 8. dk	77.67±10.94	78.83±10.94	0.893
Ent sonrası 9. dk	76.03±9.64	78.77±9.64	0.560
Ent sonrası 10. dk	75.07±13.77	78.60±13.77	0.397



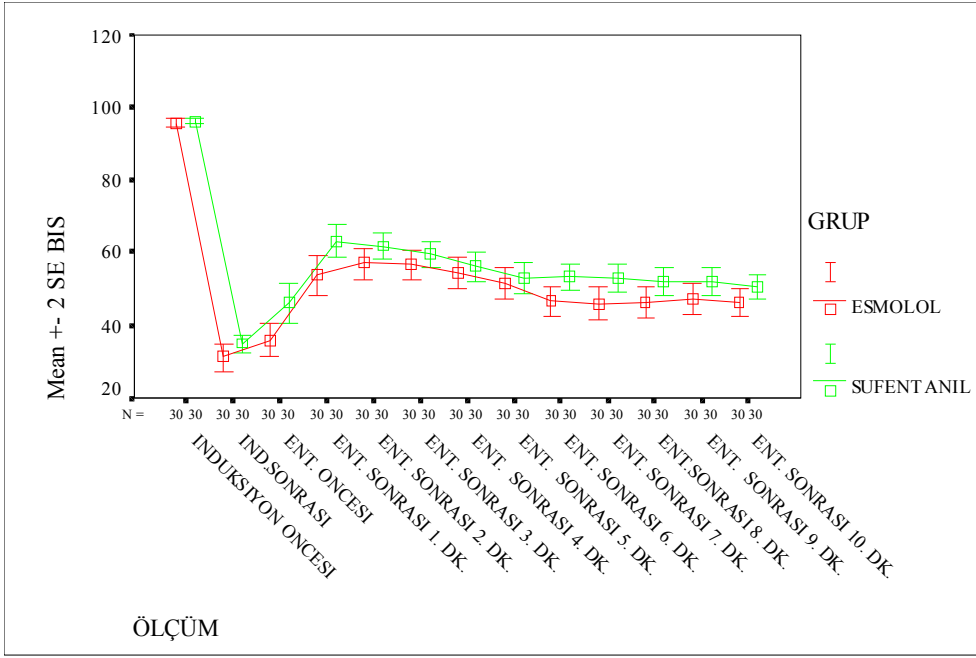
Şekil XVI. Grup II ve Grup III hastaların ortalama kalp atım hızlarının karşılaştırılması

Grup II ve Grup III kalp atım hızları açısından karşılaştırıldığında tüm ölçümlerde istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$)

GRUPLARIN BİS DEĞERLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 22. Grup I ve GrupII hastaların BİS değerlerinin karşılaştırılması

İŞLEM	GRUP I	GRUP II	P değeri
İnd. Öncesi	95.77±2.93	96.17±2.07	0.784
İnd. Sonrası	31.07±11.14	35.00±7.08	0.328
Ent. öncesi	35.87±13.19	46.13±15.20	0.016
Ent sonrası 1. dk	53.70±14.89	63.17±13.20	0.031
Ent sonrası 2. dk	56.87±12.23	61.80±10.61	0.248
Ent sonrası 3. dk	56.43±11.43	59.60±10.17	0.457
Ent sonrası 4. dk	54.23±11.59	56.07±10.72	0.802
Ent sonrası 5. dk	51.57±11.46	52.83±11.31	0.897
Ent sonrası 6. dk	46.57±11.02	53.17±9.88	0.036
Ent sonrası 7. dk	46.03±11.85	52.70±10.44	0.048
Ent sonrası 8. dk	46.30±11.48	51.87±10.63	0.112
Ent sonrası 9. dk	47.20±12.04	51.77±10.13	0.235
Ent sonrası 10. dk	46.80±10.39	50.40±8.71	0.206

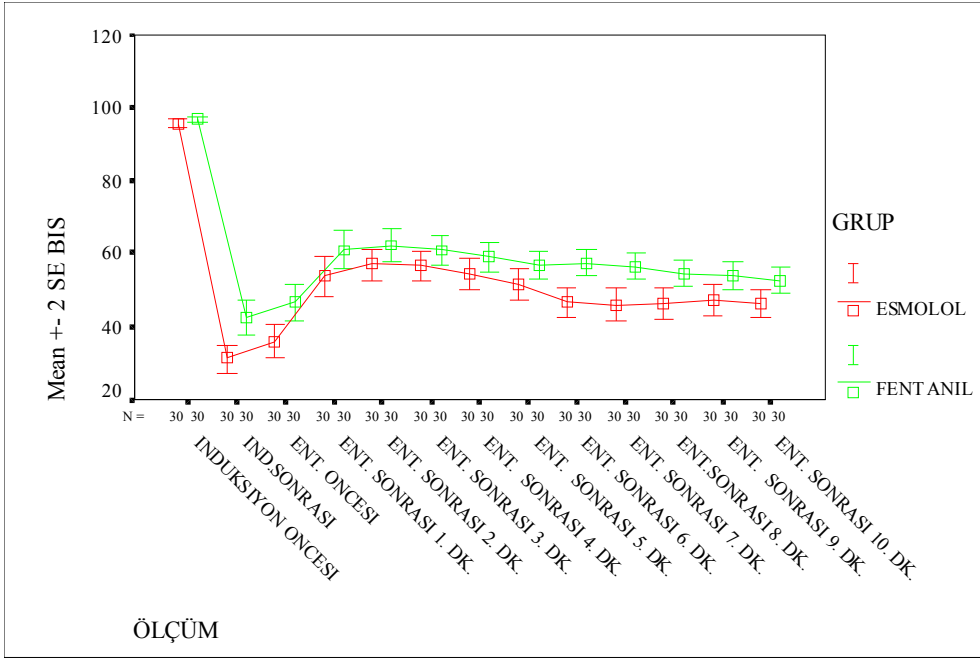


Şekil XVII. Grup I ve Grup II hastaların BIS değerlerinin karşılaştırılması

Grup I ve Grup II hastaların BIS değerlerinin ölçümünde entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1., 6. ve 7. dk. lardaki ölçümlerde esmolol lehine anlamlı düşüş gözlemlendi (sırasıyla $p=0.016$, 0.031 , 0.036 , 0.048), diğer ölçümlerde anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 23. Grup I ve Grup III hastaların BIS değerlerinin karşılaştırılması

İŞLEM	GRUP I	GRUP III	P değeri
İnd. Öncesi	95.77±2.93	96.77±1.83	0.225
İnd. Sonrası	31.07±11.14	42.43±12.82	0.328
Ent. öncesi	35.87±13.19	46.70±13.60	0.000
Ent sonrası 1. dk	53.70±14.89	60.93±14.61	0.016
Ent sonrası 2. dk	56.87±12.23	62.10±12.69	0.127
Ent sonrası 3. dk	56.43±11.43	60.80±11.54	0.209
Ent sonrası 4. dk	54.23±11.59	58.97±11.24	0.245
Ent sonrası 5. dk	51.57±11.46	56.47±10.28	0.235
Ent sonrası 6. dk	46.57±11.02	57.20±9.51	0.000
Ent sonrası 7. dk	46.03±11.85	56.37±9.91	0.001
Ent sonrası 8. dk	46.30±11.48	54.47±9.75	0.011
Ent sonrası 9. dk	47.20±12.04	53.70±10.08	0.056
Ent sonrası 10. dk	46.80±10.39	52.57±9.57	0.030

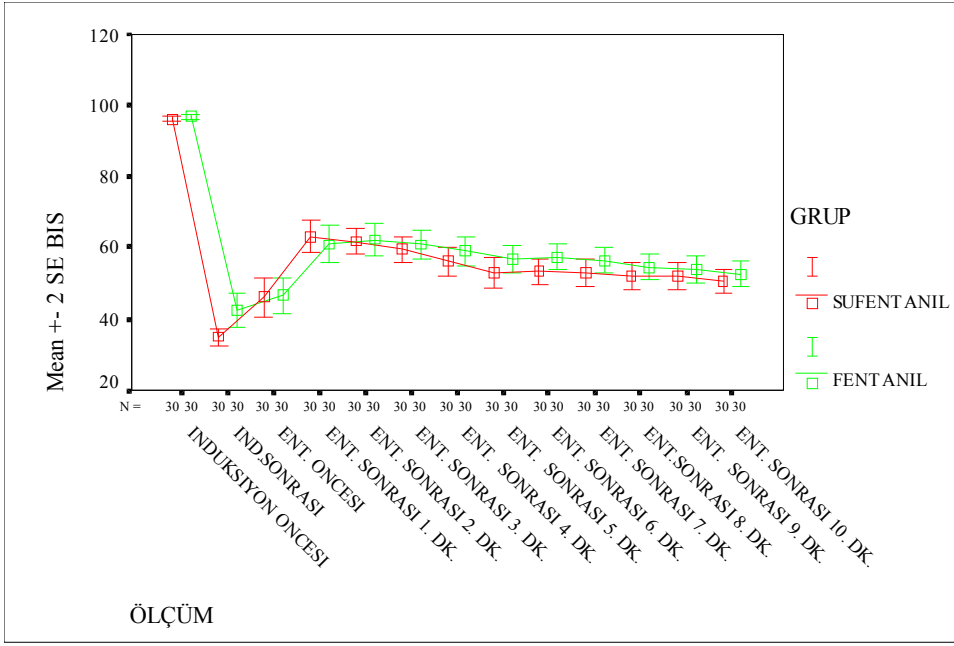


Şekil XVIII. Grup I ve GrupIII hastaların BIS değerlerinin karşılaştırılması

Grup I ve Grup III hastaların BIS değerlerinin ölçümünde entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1., 6., 7., 8. ve 10. dk. lardaki ölçümlerde esmolol lehine anlamlı düşüş gözlemlendi (sırasıyla p=0.000, 0.016, 0.000, 0.001, 0.011, 0.030), diğer ölçümlerde anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo24. Grup II ve GrupIII hastaların BIS değerlerinin karşılaştırılması

İŞLEM	GRUP II	GRUP III	P değeri
İnd. Öncesi	96.17±2.07	96.77±1.83	0.580
İnd. Sonrası	35.00±7.08	42.43±12.82	0.057
Ent. öncesi	46.13±15.20	46.70±13.60	0.987
Ent sonrası 1. dk	63.17±13.20	60.93±14.61	0.817
Ent sonrası 2. dk	61.80±10.61	62.10±12.69	0.995
Ent sonrası 3. dk	59.60±10.17	60.80±11.54	0.908
Ent sonrası 4. dk	56.07±10.72	58.97±11.24	0.577
Ent sonrası 5. dk	52.83±11.31	56.47±10.28	0.413
Ent sonrası 6. dk	53.17±9.88	57.20±9.51	0.273
Ent sonrası 7. dk	52.70±10.44	56.37±9.91	0.388
Ent sonrası 8. dk	51.87±10.63	54.47±9.75	0.613
Ent sonrası 9. dk	51.77±10.13	53.70±10.08	0.768
Ent sonrası 10. dk	50.40±8.71	52.57±9.57	0.660



Şekil XIX. Grup II ve GrupIII hastaların BIS değerlerinin karşılaştırılması

Grup II ve Grup III arasında yapılan BIS değeri karşılaştırmasında induksiyon öncesi ölçümde sufentanil lehine anlamlı düşüş gözlenmiş ($p=0.022$), diğer ölçümlerde anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$)

Her üç grubun da aynı anda SpO2 değerleri ölçülmüş, bütün ölçümlerde istatiki olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 25. Her bir ölçüm zamanında grupların SAB, DAD, OAB, KAH, SPO2 ve BİS değerlerinin karşılaştırılması.

ZAMAN	GRUPLAR		SAB	DAB	OAB	KAH	SPO2	BIS
1. İNDÜKSİYON ÖNCESİ	ESMOLOL	SUFENTANİL	.920	.992	.885	.658	.919	.784
	ESMOLOL	FENTANİL	.089	.182	.073	.737	.518	.225
	SUFENTANİL	FENTANİL	.036	.145	.023	.991	.761	.580
2. İNDÜKSİYON SONRASI	ESMOLOL	SUFENTANİL	.508	.789	.767	.004	.613	.328
	ESMOLOL	FENTANİL	.417	.641	.291	.297	.986	.000
	SUFENTANİL	FENTANİL	.987	.967	.695	.174	.711	.022
3. ENTÜBASYON ÖNCESİ	ESMOLOL	SUFENTANİL	.528	.907	.920	.785	.453	.016
	ESMOLOL	FENTANİL	.636	.970	.862	.939	.819	.010
	SUFENTANİL	FENTANİL	.120	.981	.636	.579	.819	.987
4. ENT. SONRASI 1. DK.	ESMOLOL	SUFENTANİL	.579	.352	.180	.043	.571	.031
	ESMOLOL	FENTANİL	.529	.844	.985	.003	.398	.127
	SUFENTANİL	FENTANİL	.100	.684	.130	.644	.955	.817
5. ENT. SONRASI 2. DK.	ESMOLOL	SUFENTANİL	.128	.031	.023	.229	.599	.248
	ESMOLOL	FENTANİL	.671	.739	1.000	.055	.430	.209
	SUFENTANİL	FENTANİL	.016	.162	.023	.768	.959	.995
6. ENT. SONRASI 3. DK.	ESMOLOL	SUFENTANİL	.291	.115	.097	.571	.489	.457
	ESMOLOL	FENTANİL	.129	.288	.226	.933	.788	.245
	SUFENTANİL	FENTANİL	.002	.002	.001	.786	.876	.908
7. ENT. SONRASI 4. DK.	ESMOLOL	SUFENTANİL	.010	.014	.001	.997	.993	.802
	ESMOLOL	FENTANİL	.787	.938	.967	.983	.973	.235
	SUFENTANİL	FENTANİL	.001	.005	.000	.964	.993	.577
8. ENT. SONRASI 5. DK.	ESMOLOL	SUFENTANİL	.043	.044	.001	.572	.972	.897
	ESMOLOL	FENTANİL	.792	.998	.999	.972	.972	.203
	SUFENTANİL	FENTANİL	.007	.051	.002	.714	1.000	.413
9. ENT. SONRASI 6. DK.	ESMOLOL	SUFENTANİL	.019	.016	.001	.307	.994	.036
	ESMOLOL	FENTANİL	.707	.967	.976	.654	.743	.000
	SUFENTANİL	FENTANİL	.002	.008	.001	.823	.804	.278
10. ENT. SONRASI 7. DK.	ESMOLOL	SUFENTANİL	.008	.011	.001	.214	.994	.048
	ESMOLOL	FENTANİL	.996	1.000	.995	.631	.851	.001
	SUFENTANİL	FENTANİL	.006	.011	.001	.719	.901	.388
11. ENT. SONRASI 8. DK.	ESMOLOL	SUFENTANİL	.013	.030	.005	.078	.953	.112
	ESMOLOL	FENTANİL	.975	.967	.961	.197	1.000	.011
	SUFENTANİL	FENTANİL	.007	.016	.002	.893	.953	.613
12. ENT. SONRASI 9. DK.	ESMOLOL	SUFENTANİL	.013	.007	.001	.033	.994	.235
	ESMOLOL	FENTANİL	.951	.991	.999	.286	.793	.056
	SUFENTANİL	FENTANİL	.005	.011	.001	.560	.851	.768
13. ENT. SONRASI 10. DK.	ESMOLOL	SUFENTANİL	.041	.021	.191	.005	.977	.206
	ESMOLOL	FENTANİL	.951	.954	.535	.139	.692	.030
	SUFENTANİL	FENTANİL	.019	.009	.016	.397	.813	.660

Tablo 26. Çalışma gruplarında başlangıç değerine göre sonraki ölçümlerdeki SAB değişiminin

karşılaştırılması. (her bir grup kendi içinde karşılaştırılmıştır)

SAB		ESMOLOL		SUFENTANİL		FENTANİL	
		OR. FARK	P DEĞERİ	OR. FARK	P DEĞERİ	OR. FARK	P DEĞERİ
İNDÜKSİYON SONRASI	İ	-20.93	.000	-14.83	.000	-25.43	.000
ENTÜBASYON ÖNCESİ	N	-17.30	.000	-21.43	.000	-21.83	.000
ENT. SONRASI 1. DK.	D	17.90	.000	14.23	.000	14.27	.001
ENT. SONRASI 2. DK.	Ü	10.43	.002	1.97	.998	5.40	.606
ENT. SONRASI 3. DK.	K	-77	1.000	-6.73	.158	-1.07	1.000
ENT. SONRASI 4. DK.	S	-3.37	.840	-13.70	.000	-10.17	.034
ENT. SONRASI 5. DK.	İ	-10.67	.001	-18.43	.000	-17.60	.000
ENT. SONRASI 6. DK.	Y	-14.93	.000	-22.47	.000	-21.73	.000
ENT. SONRASI 7. DK.	O	-16.00	.000	-25.27	.000	-25.17	.000
ENT. SONRASI 8. DK.	N	-17.47	.000	-27.00	.000	-26.10	.000
ENT. SONRASI 9. DK.	Ö	-18.57	.000	-27.80	.000	-26.90	.000
ENT. SONRASI 10. DK.	N C E S İ	-19.17	.000	-27.80	.000	-27.37	.000

Hastaların SAB'ında indüksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent. sonrası 3. ve 4. dakika hariç tüm ölçümlerde, sufentanil ve fentanil grubunda ise ent. sonrası 2. ve 3. dakikalar hariç tüm ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark meydana gelmiştir. Entübasyon sonrası 1. ve 2. dk. lardaki değerler artmış, diğer değerlerde azalma olmuştur. Etkiler benzerdir.

Tablo 27. Çalışma gruplarında başlangıç değerine göre sonraki ölçümlerdeki DAB değişiminin karşılaştırılması. (her bir grup kendi içinde karşılaştırılmıştır)

DAB		ESMOLOL		SUFENTANİL		FENTANİL	
		OR. FARK	P DEĞERİ	OR. FARK	P DEĞERİ	OR. FARK	P DEĞERİ
İNDÜKSİYON SONRASI	İ	-9.37	.000	-6.80	.006	-11.37	.000
ENTÜBASYON ÖNCESİ	N	-5.87	.060	-7.03	.004	-11.77	.000
ENT. SONRASI 1. DK.	D	22.33	.000	17.00	.000	15.00	.000
ENT. SONRASI 2. DK.	Ü	15.40	.000	6.10	.020	7.57	.026
ENT. SONRASI 3. DK.	K	4.97	.163	-1.97	.951	4.77	.358
ENT. SONRASI 4. DK.	S	.93	1.000	-8.33	.000	-3.00	.862
ENT. SONRASI 5. DK.	İ	-5.23	.123	-12.67	.000	-10.50	.000
ENT. SONRASI 6. DK.	Y	-8.33	.001	-16.77	.000	-12.63	.000
ENT. SONRASI 7. DK.	O	-11.03	.000	-19.83	.000	-16.10	.000
ENT. SONRASI 8. DK.	N	-12.87	.000	-20.90	.000	-17.13	.000
ENT. SONRASI 9. DK.	Ö	-12.37	.000	-21.90	.000	-17.83	.000
ENT. SONRASI 10. DK.	N C E S İ	-13.33	.000	-22.30	.000	-17.40	.000

Hastaların DAB'ında indüksiyon öncesine göre esmolol grubunda entübasyon öncesi, ent. sonrası 3., 4. ve 5. dakikalar hariç tüm ölçümlerde, sufentanil grubunda ent. sonrası 2. dk, fentanil grubunda ise ent. sonrası 3. ve 4. dakikalardaki ölçümler dışındaki tüm ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark meydana gelmiştir. Entübasyon sonrası 1. ve 2. dk. lardaki değerler artmış, diğer değerlerde azalma olmuştur. Etkiler benzerdir.

Tablo 28. Çalışma gruplarında başlangıç değerine göre sonraki ölçümlerdeki OAB değişiminin karşılaştırılması. (her bir grup kendi içinde karşılaştırılmıştır)

OAB		ESMOLOL		SUFENTANİL		FENTANİL	
		OR. FARK	P DEĞERİ	OR. FARK	P DEĞERİ	OR. FARK	P DEĞERİ
İNDÜKSİYON SONRASI	İ	-13.97	.000	-9.83	.000	-16.23	.000
ENTÜBASYON ÖNCESİ	N	-9.73	.003	-9.57	.000	-15.47	.000
ENT. SONRASI 1. DK.	D	21.83	.000	15.97	.000	14.83	.000
ENT. SONRASI 2. DK.	Ü	14.47	.000	5.37	.088	6.77	.129
ENT. SONRASI 3. DK.	K	4.17	.599	-2.37	.898	2.37	.986
ENT. SONRASI 4. DK.	S	1.30	1.000	-10.10	.000	-5.57	.312
ENT. SONRASI 5. DK.	İ	-5.03	.366	-15.23	.000	-12.87	.000
ENT. SONRASI 6. DK.	Y	-8.63	.013	-17.97	.000	-15.70	.000
ENT. SONRASI 7. DK.	O	-10.63	.001	-21.23	.000	-18.63	.000
ENT. SONRASI 8. DK.	N	-12.73	.000	-22.30	.000	-19.50	.000
ENT. SONRASI 9. DK.		-12.77	.000	-23.83	.000	-20.30	.000
ENT. SONRASI 10. DK.	Ö N C E S İ	-17.03	.000	-22.73	.000	-20.27	.000

Hastaların OAB'ında indüksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent. sonrası 3., 4. ve 5. dakika hariç tüm ölçümlerde, sufentanil grubunda 2. ve 3. dakikalar, fentanil grubunda ise ent. sonrası 3., 4. ve 5. dakikalardaki ölçümler dışındaki tüm ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark meydana gelmiştir. Entübasyon sonrası 1. ve 2. dakikalardaki değerler artmış, diğer değerlerde azalma olmuştur. Etkiler benzerdir.

Tablo 29 Çalışma gruplarında başlangıç değerine göre sonraki ölçümlerdeki OAB değişiminin karşılaştırılması. (her bir grup kendi içinde karşılaştırılmıştır)

KAH	ESMOLOL		SUFENTANİL		FENTANİL	
	OR. FARK	P DEĞERİ	OR. FARK	P DEĞERİ	OR. FARK	P DEĞERİ

İNDÜKSİYON SONRASI	İ	3.27	.380	9.40	.000	4.77	.108
ENTÜBASYON ÖNCESİ	N	5.33	.024	4.30	.200	1.50	.992
ENT. SONRASI 1. DK.	D	11.07	.000	16.07	.000	19.53	.000
ENT. SONRASI 2. DK.	Ü	12.00	.000	13.73	.000	16.27	.000
ENT. SONRASI 3. DK.	K	10.70	.000	10.60	.000	9.07	.000
ENT. SONRASI 4. DK.	S	8.93	.000	5.97	.023	5.67	.031
ENT. SONRASI 5. DK.	İ	6.40	.003	.53	1.000	3.07	.572
ENT. SONRASI 6. DK.	Y	4.97	.043	-2.03	.936	-3.33E-02	1.000
ENT. SONRASI 7. DK.	O	3.60	.270	-3.97	.281	-1.50	.992
ENT. SONRASI 8. DK.	N	3.57	.280	-5.27	.062	-3.63	.363
ENT. SONRASI 9. DK.		3.07	.457	-6.90	.005	-3.70	.342
ENT. SONRASI 10. DK.	Ö N C E S İ	4.07	.156	-7.87	.001	-3.87	.292

Hastaların KAH'ında indüksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent. öncesi, ent. sonrası 1-6. dakikalardaki ölçümlerde, sufentanil grubunda ind.sonrası, ent. öncesi, ent. sonrası 1-4. dakikalardaki ölçümlerde ve fentanil grubunda ent. sonrası 1-4. dakikalardaki ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark meydana gelmiştir. Etkiler benzerdir.

Tablo 30. Çalışma gruplarında başlangıç değerine göre sonraki ölçümlerdeki BIS değişiminin karşılaştırılması. (her bir grup kendi içinde karşılaştırılmıştır)

BIS		ESMOLOL		SUFENTANİL		FENTANİL	
		OR. FARK	P DEĞERİ	OR. FARK	P DEĞERİ	OR. FARK	P DEĞERİ
İNDÜKSİYON SONRASI	İ	-64.70	.000	-61.17	.000	-54.33	.000
ENTÜBASYON ÖNCESİ	N	-59.90	.000	-50.03	.000	-50.07	.000
ENT. SONRASI 1. DK.	D	-42.07	.000	-33.00	.000	-35.83	.000
ENT. SONRASI 2. DK.	Ü	-38.90	.000	-34.37	.000	-34.67	.000
ENT. SONRASI 3. DK.	K	-39.33	.000	-36.57	.000	-35.97	.000
ENT. SONRASI 4. DK.	S	-41.53	.000	-40.10	.000	-37.80	.000
ENT. SONRASI 5. DK.	İ	-44.20	.000	-43.33	.000	-40.30	.000
ENT. SONRASI 6. DK.	Y	-49.20	.000	-43.00	.000	-39.57	.000
ENT. SONRASI 7. DK.	O	-49.73	.000	-43.47	.000	-40.40	.000
ENT. SONRASI 8. DK.	N	-49.47	.000	-44.30	.000	-42.30	.000
ENT. SONRASI 9. DK.		-48.57	.000	-44.40	.000	-43.07	.000
ENT. SONRASI 10. DK.	Ö N C E S İ	-49.63	.000	-45.77	.000	-44.20	.000

Hastaların BIS değerlerinde beklenildiği gibi indüksiyon öncesine göre yapılan tüm ölçümlerde azalma olmuştur. Etkiler benzerdir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Laringoskopi ve entübasyonun katekolamin salınımı ile arter basıncı ve kalp atım hızı artışına neden olduğu bilinmektedir. Trakeal entübasyon hastanın kan basıncı ve kalp hızında istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir. Bu artışlar miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmaktadır(52). Bilindiđi gibi taşikardi kalbe, kan basıncı artışına göre daha fazla yük oluşturmaktadır. Çünkü taşikardi kalbin miyokard oksijen tüketimini artırırken, diyastolik dolumu da azaltmakta, bu da etkili koroner akımı engellemektedir. Laringeal entübasyona karşı oluşan refleks yanıtın derecesi anestezi derinliği, süresi ve aynı zamanda hastanın yaşı, diabet ve kalp hastalığı öyküsüne göre değişmektedir(52).

Pernerstorfer ve arkadaşları (53) trakeal entübasyona hemodinamik ve hormonal cevapları otuzbeş hastada araştırmışlar. Hastaları direkt laringoskopi ile ve kör olarak entübe etmişler ve her iki grupta da trakeal entübasyondan beş dakika sonra noradrenalin ve prolaktin seviyelerini önemli derecede yüksek bulmuşlardır. Her iki grupta da KAH, SAB ve OAB'ını yüksek bulmuşlar, gruplar arasında ise önemli bir fark gözlememişlerdir.

Bizim çalışmamızda da trakeal entübasyondan sonra SAB, DAB, OAB ve KAH ölçümlerinde entübasyon sonrasındaki ilk ölçümlerde artışlar oluşmuş olup bu bulgular Pernerstorfer'in yaptığı çalışmayla uyumlu görülmüştür. Gruplar arasında önemli bir fark görülmemiştir. Hastaların SAB'ında induksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent. sonrası 3. ve 4. dakika hariç tüm ölçümlerde, sufentanil ve fentanil grubunda ise ent. sonrası 2. ve 3. dakikalar hariç diğer ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark meydana gelmiştir. Entübasyon sonrası 1. ve 2. dk. lardaki değerler artmış, daha sonraki ölçümlerde azalma olmuştur. Hastaların DAB'ında induksiyon öncesine göre esmolol grubunda entübasyon öncesi, ent. sonrası 3. ve 4. dakika hariç tüm ölçümlerde, sufentanil grubunda ent. sonrası 2. dk, fentanil grubunda ise ent. sonrası 3. ve 4. ve 5. dakikalardaki ölçümler dışındaki tüm ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark meydana gelmiştir. Entübasyon sonrası 1. ve 2. dk. lardaki değerler artmış, diğer değerlerde azalma olmuştur. Hastaların OAB'ında induksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent. sonrası 3., 4. ve 5. dakikalar hariç tüm ölçümlerde, sufentanil grubunda 2. ve 3. dakikalar hariç tüm ölçümlerde, fentanil grubunda ise ent. sonrası 2, 3. ve 4. dakikalardaki ölçümler dışındaki tüm ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark meydana gelmiştir. Entübasyon sonrası 1. ve 2. dk. lardaki değerler artmış, diğer değerlerde azalma olmuştur. Hastaların KAH'ında induksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent. öncesi, ent. sonrası 1-6. dakikalardaki ölçümlerde, sufentanil grubunda ind. sonrası, ent. öncesi, ent. sonrası 1-4. dakikalardaki ölçümlerde ve fentanil grubunda ent. sonrası 1-4. dakikalardaki ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark meydana gelmiştir.

Mikawa K ve arkadaşları(54), prostoglandin E1'in laringoskopi ve entübasyona karşı oluşan cevabı azaltmaktaki etkinliğini araştırmışlar ve prostoglandin E1'in 0.6 µg/kg'lık dozda kontrol grubuna göre ortalama arter cevabını önemli derecede azalttığını bulmuşlardır. Mikawa K ve arkadaşları (55) yaptıkları bir başka çalışmada ise anestezi induksiyonundan üç saat önce oral verilen manidipine'in laringoskopi ve trakeal entübasyona oluşan pressör cevabı önlemede basit ve etkili bir yöntem olduğunu tespit etmişlerdir. Yap LC(56) ve arkadaşları da magnezyum sülfatın 60 mg/kg'lık dozunun 2 µg/kg fentanile ek olarak yapıldığında kontrol grubuna göre daha iyi hemodinamik stabilite sağladığını saptamışlardır.

Laringoskopi ve trakeal entübasyona karşı hemodinamik ve hormonal cevapları önlemek amacıyla opioidler dışında alternatif yöntemler denenmiştir. Bu konudaki araştırmalar halen sürmektedir (54,56, 57, 58) .

Bazı çalışmalarda ise kalsiyum kanal blokerleri verilmiş ve bunlarla da trakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtı araştırmışlardır. Bir çalışmada nitrendipin kullanılmış ve kontrol grubuna göre hipertansif cevabı daha iyi baskıladığını bulmuşlardır(58). Kumar ve arkadaşları (59) ise sublingual nifedipinin trakeal entübasyona hemodinamik yanıtlara etkisini araştırmışlar ve plasebo grubuna göre daha iyi bir hemodinami elde etmişlerdir.

Laringotrakeal entübasyonla oluşan artmış kan basıncı ve kalp hızını kontrol altına almak için çeşitli metotlar tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları, opioidlerle anestezi derinliğini arttırmak, lidokain ile laringeal reflekslerin baskılanması, bolus veya infüzyon şeklinde esmolol kullanımı ve IV bolus şeklinde verapamil, nikardipin veya diltiazem kullanımındır. Ancak önerilen bu metotların hiçbiri trakeal entübasyonla oluşan bu hemodinamik değişiklikleri karşılamada yeterli değildir(60). Opioidler entübasyon sırasında larinksten kalkan uyarıların afferent yollarını bloke ederler. Bazı araştırmacılar otoradyografik tekniklerle kobaylarda 9. v e 10. sinir çekirdeklerinde yüksek konsantrasyonlarda opioid reseptörlerini saptamışlardır. Bu reseptörler muhtemelen laringeal uyarıya oluşan cevaba etkilidirler(61). Hızlı redistribüsyondan dolayı opioidlerin beyin konsantrasyonları laringeal entübasyondan sonra oluşan hemodinamik değişiklikleri düzeltmede yetersiz kalabilmektedir. Bununla birlikte yeterli miktarlarda kullanıldıklarında da bradikardi ve hipotansiyona sebep olabilmektedirler. Beta-blokerler artmış kalp hızını ve aritmileri düzenlese de kan basıncını yeterli miktarda kontrol edememektedir. Vazodilatatörler artmış kan basıncını düzeltmesine karşın, kalp hızını ve aritmileri kontrol edememektedir(60).

Helfman SM ve arkadaşları (60) trakeal entübasyonla oluşan taşikardi ve hipertansiyonun hangi ilaçla daha iyi kontrol edilebileceği konusunda bir çalışma yapmışlar, 200 mg lidokain, 200 µg fentanil ve 150 mg esmolol verilen üç grubu karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda esmolol grubunun laringoskopi ve trakeal entübasyona eşlik eden SAB ve KAH değerlerini önlemede fentanil ve lidokaine göre daha etkili olduğunu bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda ise KAH değerleri; esmolol grubunda fentanil grubuna göre daha düşük bulunmuş, SAB değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Günümüzde bir çok çalışma laringeal entübasyonun oluşturduğu hemodinamik değişiklikleri baskılamada esmololun etkinliğini değerlendirmiştir, bununla birlikte optimum dozu, verilme yöntemi verilme zamanı ile ilgili bir fikir birliği oluşmuş değildir. Esmolol hızlı ve kısa etkiye sahip bir beta-blokerdir, laringeal entübasyondan sonra artmış kalp hızını ve aritmileri düzeltmesine rağmen, artmış kan basıncına karşı güvenli bir koruma oluşturamamaktadır(61, 62).

Cheng MH (63) ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 2 mg/kg esmololun ya da 2 µg/kg fentanilin, entübasyona karşı olan hemodinamik yanıtları belli bir seviyeye kadar kontrol altında tuttuğunu, kombine olarak kullanıldığında ise oluşan hemodinamik yanıtları tamamen kontrol altına aldığını tespit etmişlerdir. Gong Z ve arkadaşları da (64) 2 µg/kg esmolol vererek aynı sonuçlara ulaşmışlardır.

Wang L (65) ve arkadaşlarının çok merkezli 1830 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 1-2 mg/kg esmolol dozunu trakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtı engellemede etkili ve güvenli olarak bulmuşlardır.

Berkenstadt H ve arkadaşlarının (66) çalışmasında ise propofol-fentanil anestezisi sırasında tek doz 80 mg esmololun sistolik arteriyel basınç ve kalp hızını düşürdüğünü, fakat BIS değerlerini değiştirmedeğini saptamışlardır.

Kay B ve arkadaşlarının (67) yaptıkları çalışmada, sufentanilin 0.5 ve 1 µg/kg dozlarının trakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik cevaba etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada hastalarda arteriyel ve KAH değerlerinde azalma ile trakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtları baskıladığı bulunmuştur.

Chung KS ve arkadaşlarının (68) yaptıkları çalışmada , 5 µg/kg fentanil, 2 µg/kg fentanil + 2 mg/kg esmolol karşılaştırılmıştır. Sonuçta düşük doz fentanille kombinasyonun, yüksek doz fentanille alternatif olabileceği bulunmuştur.

Feng CK ve arkadaşlarının (69) lidokain, fentanil ve esmololün laringeal entübasyonun oluşturduğu kardiyovasküler etkileri önlemedeki etkinliklerini karşılaştırdıkları bir çalışmada görülmüştür ki, sadece esmolol kalp hızı ve kan basıncındaki artışa karşı güvenli bir koruma sağlamaktadır. Düşük doz fentanil (3 µg/kg) hipertansiyonu engellemiş, fakat taşikardiye düzeltmemiştir. Esmololün 1mg/kg lık dozu kalp hızını kontrol altına almakta yeterli gelmektedir ancak fentanil ile birlikte kullanıldığında entübasyona karşı oluşan adrenerjik yanıtı karşı korumada oldukça etkili olmaktadır(69). Feng CK ve arkadaşları (70) yaptıkları diğer bir çalışmada opioidleri standart anestezinin bir parçası olarak kabul edip hiç bir kısıtlama olmadan kullanmışlardır.

Bizim çalışmamızda kalp atım hızlarının karşılaştırmasında esmolol grubu, sufentanil ve fentanil grubuna göre entübasyon sonrası ilk dakikalardaki ölçümlerde daha düşük bulunmuş, 9. ve 10 dakikalardaki ölçümlerde ise daha yüksek bulunmuştur. Sufentanil ve fentanil grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da bize esmololün yarı ömrünün 9 dakika gibi kısa süreli olmasından dolayı etkinin bu şekilde görülmesine neden olduğunu düşündürmektedir.

Bazı çalışmalarda da iskemik kalp hastalığı olmayan kişilerin, artmış miyokard oksijen ihtiyacını tolere edebileceklerini düşündüklerinden dolayı, esmololün kullanımının özellikle iskemik kalp hastalarıyla sınırlı olması gerektiği ileri sürülmüştür(71).

İntravenöz yoldan bolus olarak uygulanan esmololün intra-operatif taşikardi tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütülmüştür(72). Nonkardiyak bir genel cerrahi işlem uygulanan kırk sekiz hasta; 50 mg veya 100 mg Esmolol yada plasebodan birisini alacak şekilde randomize edilmiştir. Pre-medikasyon ve anestezi induksiyon ilaçları tüm gruplarda aynı seçilmiştir. Esmolol'un her iki dozu da, bolus uygulamadan sonraki 1 dakika içinde kalp hızını önemli ölçüde azaltmıştır. Bu etki 50 mg esmolol'dan sonra 5 dakikaya, 100 mg esmolol'dan sonra ise 9,5 dakikaya kadar devam etmiştir.

Yüksek doz fentanil ile anestezi uygulanmış 20 hastada; abdominal aorta cerrahisi sırasında aorta çapraz klempleme (ACC) yapılması ile beliren hemodinamik ve hormonal tepkiler çalışılmıştır. Ortalama arter basıncında ACC'nin neden olduğu yükselme, 10 hastada esmolol ile (0,1-0,5 mg/kg/dk.) ve 7 hastada isofluran ile (%1 hacim) tedavi edilmiştir. Esmolol ve isofluranın her ikisi de MAP'ı, kalp hızını ve kardiyak endeksi azaltmıştır. Sistemik damar direnci ise (SVR) isofluran alan hastalarda azalmış, esmolol grubunda artmıştır. Hastaların postoperatif takiplerinde, her iki hasta grubunda da plazma katekolamin seviyelerindeki artışa bağlı olduğu düşünülen taşikardi ve hipertansiyon gelişmiştir. Esmolol taşikardi ve hipertansiyonun tedavisi için kullanılmış; kalp hızını % 19 oranında, OAB yi %26 oranında azaltmıştır(73).

Tuncer S ve arkadaşları (74) yaptıkları bir çalışmada laringoskopi ve entübasyona hemodinamik yanıtta sufentanilin en uygun, yeterli ve güvenilir dozunu belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışma elektif cerrahi planlanan ASA I-II sınıfı, kardiyovasküler hastalığı olmayan, normotansif 45 olguda gerçekleştirilmiştir. Bütün olgulara intravenöz 0.03 mg/kg midazolam premedikasyonundan 10 dk sonra, Grup I'e 0.1 µg/kg, Grup II'ye 0.15 µg/kg, Grup III'e 0.2 µg/ sufentanil uygulamışlardır. Olgular direk laringoskopi ile entübe etmişler ve sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH), başlangıçta, propofol uygulamasından önce, entübasyon öncesi, entübasyondan sonra 1. ve 3 dk. da ölçmüşlerdir. Sonuç olarak, kardiyovasküler hastalığı olmayan, normotansif olgularda laringoskopi ve entübasyon sonrası cevabın önlenmesinde 0.15 µg/kg sufentanilin yeterli ve güvenilir olduğu kanısına varmışlardır.

Korkmaz H ve arkadaşları (75) supratentoriyal yer kaplayan oluşumlar nedeniyle kraniyotomi yapılan hastalarda, remifentanil ve fentanilin, intraoperatif hemodinami ve postoperatif erken dönem uyanıklılık üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Fentanil grubunda, ortalama arter basıncı; entübasyon,

cerrahi kesi, burr-hole açılması, kemik flep kaldırılması, kemik flep yerleştirilmesi ve cerrahi sonrasında, KAH; cerrahi kesi ve kemik flep yerleştirilmesi sırasında, remifentanil grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Supratentoriyal yer kaplayan oluşumlar için yapılan kraniyotomilerde remifentanilin iyi kontrol edilebilen bir hemodinami sağlaması ve derlenme süresinin kısalığı nedeniyle, fentanile alternatif olarak tercih edilebileceği sonucuna varmışlardır.

Kietzmann D ve arkadaşlarının (76) gerçekleştirdiği bir çalışmada ,majör cerrahilerde oluşan sempatoadrenal yanıtı nerdeyse tamamen baskılamada fentanil ve sufentanilin eşit derecede etkili olduğunu ve bunun da operasyon sırasında stabil bir hemodinami sağladığını bulmuşlardır.

Iannuzzi E ve arkadaşlarının (77) yaptığı bir çalışmada propofol anestezisinde düşük doz remifentanil veya sufentanilin trakeal entübasyonun oluşturduğu kardiyovasküler cevabı baskılamadaki etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Sağlıklı normotansif hastalarda standart midazolam premedikasyonundan sonra düşük doz remifentanil veya sufentanilin oluşan kardiyovasküler etkileri baskılamada etkili bir strateji olduğu ileri sürülmüştür.

Kautto UM (78) yaptığı çalışmada, 2 µg/kg fentanilin trakeal entübasyon sırasındaki artmış kan basıncı ve kalp hızını önemli ölçüde kontrol altında tuttuğunu, 6 µg/kg dozun ise bu yanıtları tamamen ortadan kaldırdığını tespit etmiştir. Ayrıca induksiyon sırasında verilen fentanilin operasyon sırasındaki fentanil ihtiyacını da azalttığını ileri sürmüştür.

Dahlgren N ve arkadaşlarının (79) yaptıkları bir çalışmada elektif intrakraniyal cerrahi yapılan hastalarda trakeal entübasyona karşı oluşan kardiyovasküler cevabı baskılamada 5 µg/kg dozunda fentanilin oldukça etkili olduğunu saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda Grup I'e 2 mg/kg esmolol, Grup II'ye 0.3 µg/kg sufentanil, Grup III'e ise 2 µg/kg fentanil verilerek trakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtları baskılamadaki etkinlikleri araştırılmış, sistolik arter basınçları karşılaştırıldığında sufentanil grubunun hemodinamik yanıtlarının diğer iki gruba göre daha iyi olduğu tespit edilmiş, fentanil ve esmolol grubu karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Diastolik arter basınçları ve ortalama arter basınçları karşılaştırıldığında da hemodinamik yanıtı baskılamada sufentanil grubu, fentanil ve esmolol grubuna göre daha iyi bulunmuş, fentanil ve esmolol grubunda ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Adrenerjik agonistler davranışsal ve elektroensefalografik uyanma reaksiyonlarını arttırmaktadırlar. Menigaux C ve arkadaşları (80) propofol anestezisi sırasında esmolol gibi bir kısa etkili beta blokerin BİS'i etkileyip etkilemeyeceğini araştırmışlar ve sonuçta esmololün sadece orotrakeal

entübasyona oluşan hemodinamik ve somatik yanıtları düzeltmekle kalmayıp, aynı zamanda BİS uyanma reaksiyonlarını da engellediğini bulmuşlardır.

BIS anestetik ve sedatif ajanların beyin üzerindeki hipnotik etkilerini ölçen işlenmiş bir EEG parametresidir. Masuda T ve arkadaşlarının (81) yaptığı bir çalışmada bu parametrenin propofol anestezisi indüksiyonu sırasında endotrakeal entübasyona eşlik eden ciddi sistolik kan basıncı artışlarını engellemede faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Tosun Z ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (82) majör jinekolojik cerrahi planlanan ASA I-II grubu 40 hasta rutin monitörizasyona ek olarak BİS ve SEF ile monitörize etmişlerdir. Anestezi indüksiyonu; ko-indüksiyon grubunda 0.05 mg/kg midazolam, 2 µg/kg fentanil ve 1 mg/kg propofol ile, tiyopental grubunda 6 mg/kg tiyopental ile sağlanmıştır. Hastaların; BİS, SEF, sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), kalp atım hızı (KAH) değerleri indüksiyon öncesi, indüksiyondan bir ve üç dakika sonra, entübasyon öncesi, entübasyondan bir ve beş dakika sonra ve ekstübasyondan sonra kaydetmişlerdir. Ko-indüksiyon grubunda SAB ve DAB, indüksiyondan üç dakika sonrasındaki ölçümlerde anlamlı derecede düşük seyrederken, KAH indüksiyondan üç dakika sonrası ve entübasyon öncesi ölçümlerde anlamlı derecede düşük bulunmuşlardır ($p < 0.05$). BİS değerleri; ko-indüksiyon grubunda indüksiyondan 3 dakika sonrasındaki tüm ölçümlerde anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hemodinamik ve elektroensefalografik yanıtlar ko-indüksiyon grubunda daha iyi seyretmiştir.

Johansen JW nin (83) propofol-alfentanil intravenöz anestezisi sırasında esmolol infüzyonunun EEG üzerine olan etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, esmolol infüzyonunun propofol-alfentanil anestezisi sırasında serebral kortikal elektrik aktivitesini baskıladığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda her üç grubun BİS değerleri karşılaştırıldığında Esmolol grubunda sufentanil ve fentanil grubuna göre daha düşük bulunmuş, sufentanil ve fentanil grubunda ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak; Laringotrakeal entübasyonla oluşan artmış kan basıncı ve kalp hızını kontrol altına almak için çeşitli metotlar tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları, opioidlerle anestezi derinliğini arttırmak, lidokain ile laringeal reflekslerin baskılanması, bolus veya infüzyon şeklinde esmolol kullanımı ve IV bolus şeklinde verapamil, nikardipin veya diltiazem kullanımınıdır. Ancak önerilen bu metotların hiçbiri trakeal entübasyonla oluşan bu hemodinamik değişiklikleri karşılamada yeterli değildir. Bir çok araştırmacı opioidlerin dozunu farklı kullanmış ya da başka ilaçlarla kombinasyonu denemiştir. Kısa etkili bir beta-bloker olan esmolol ise kalp atım hızını baskılamada opioidlerden daha iyi sonuç vermesine rağmen SAB ve DAB değerlerini kontrol altına almada opioidler kadar etkili olmamaktadır.

Bazı çalışmalarda ise opioidlerle esmolol kombine edilmiş trakeal entübasyona oluşan hemodinamik yanıtı kontrol etmede daha başarılı bulunmuştur. Taşikardi kalbe, kan basıncı artışına göre daha fazla bir yük oluşturmaktadır. Çünkü taşikardi kalbin miyokard oksijen tüketimini arttırırken, diyastolik dolumu da azaltmakta, bu da etkili koroner akımı engellemektedir. Dolayısıyla taşikardi, arter basıncı artışına göre daha önemli bir kriter olarak kabul edilebilir. Esmololün gerek tek başına gerekse opioidlerle kombine edilerek kullanımı trakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtları kontrol edebilen önemli bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır.

Esmolol gibi bir kısa etkili beta-blokerin BİS'i etkilediği, sadece trakeal entübasyona oluşan hemodinamik ve somatik yanıtları düzeltmekle kalmayıp, aynı zamanda BİS uyanma reaksiyonlarını da engellediğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da buna paralel sonuçlar elde edilmiştir.

ÖZET

Bu çalışmada anestezi induksiyonu sırasında laringoskopi ve trakeal entübasyon ile artan sistemik arter basıncı ve kalp atım hızı düzeyleri üzerine esmolol, fentanil ve sufentanilin etkilerini araştırmayı amaçladık

Elektif operasyonu planlanan ASA I, 21-70 yaşları arasındaki 90 olgu rastgele üç grup oluşturularak çalışmaya alındı. Hastalar rastgele üç çalışma grubuna ayrıldı. Grup I'e (n=30) 2 mg/kg esmolol, Grup II'ye (n=30) 0.3µg/kg sufentanil, Grup III'e (n=30) 2 µg/kg fentanil bolus olarak uygulandı. İlacın uygulanmasını takiben IV tiyopental 6 mg/kg ve IV vecuronyum 0.1 mg/kg verildi. İndüksiyonu takiben 3 dakika sonra laringoskopi ve endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Hastaların induksiyon öncesi sistolik (SAB), diastolik (DAB), ortalama (OAB) arter basınçları kalp atım hızı (KAH), oksijen saturasyonları (SpO₂), end-tidal karbondioksit (ETCO₂) ve BİS değerleri bazal değer olarak belirlendi. Tüm gruplarda bu ölçümler, induksiyon sonrası, entübasyon öncesi, entübasyon sonrası 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., ve 10. dakikalarda olmak üzere ölçülüp kaydedildi.

Cerrahi insizyon bu veri toplama işlemini tamamlandıktan sonra gerçekleştirildi.

Çalışmamızda trakeal entübasyondan sonra SAB, DAB, OAB ve KAH ölçümlerinde entübasyon sonrasındaki ilk ölçümlerde artışlar oluşmuş olup gruplar arasında önemli bir fark görülmemiştir. Hastaların SAB'ında induksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent. sonrası 3. ve 4. dakika hariç tüm ölçümlerde, sufentanil ve fentanil grubunda ise ent. sonrası 2. ve 3. dakikalarda istatistiksel olarak önemli fark meydana gelmiştir. Entübasyon sonrası 1. ve 2. dk. lardaki değerler artmış, daha sonraki ölçümlerde azalma olmuştur. Hastaların DAB'ında induksiyon öncesine göre esmolol grubunda entübasyon öncesi, ent. sonrası 3. ve 4. dakika hariç tüm ölçümlerde, sufentanil grubunda ent. sonrası 2. dk, fentanil grubunda ise ent. sonrası 3., 4. ve 5. dakikalardaki ölçümler dışındaki tüm ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark meydana gelmiştir. Entübasyon sonrası 1. ve 2. dk. lardaki değerler artmış, diğer değerlerde azalma olmuştur. Hastaların OAB'ında induksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent. sonrası 3., 4. ve 5. dakika hariç tüm ölçümlerde, sufentanil grubunda ent. sonrası 2. ve 3. dakikalarhariç tüm ölçümlerde, fentanil grubunda ise ent. sonrası 2., 3., ve 4. dakikalardaki ölçümler dışındaki tüm ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark meydana gelmiştir. Entübasyon sonrası 1. ve 2. dk. lardaki değerler artmış, diğer değerlerde azalma olmuştur. Hastaların KAH'ında induksiyon öncesine göre esmolol grubunda ent. öncesi, ent. sonrası 1-6. dakikalardaki ölçümlerde, sufentanil grubunda ind. sonrası, ent. öncesi, ent. sonrası 1-4. dakikalardaki ölçümlerde ve fentanil grubunda ent. sonrası 1-4. dakikalardaki ölçümlerde istatistiksel olarak önemli fark meydana gelmiştir. Her üç grubun BİS değerleri karşılaştırıldığında Esmolol grubunda sufentanil ve fentanil grubuna göre daha düşük bulunmuş, sufentanil ve fentanil grubunda ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak; kısa etkili bir beta-bloker olan esmololün kalp atım hızını baskılamada opioidlerden daha iyi sonuç vermesi dolayısıyla gerek tek başına gerekse opioidlerle kombine edilerek kullanımı trakeal entübasyona karşı oluşan hemodinamik yanıtları kontrol edebilen önemli bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır. Buna karşın SAB ve DAB değerlerini kontrol altına almada opioidler kadar etkili olmadığı görülmüştür. Esmololün BİS'i etkilediği, trakeal entübasyona oluşan hemodinamik ve somatik yanıtları düzelttiği bulunmuş ve fentanil ve sufentanile oranla daha düşük BİS düzeyleri gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Entübasyonun Fiziopatolojik etkileri ve Komplikasyonları. Klinik Anestezi 2. Baskı, logos Yayıncılık, İstanbul 1997; 239-40
2. Morgan E, Maged M. Complications of Laryngoscopy & intubation. In: Clinical Anesthesiology. 1.ed. Prentice-Hall International Inc, Los Angeles, 1991; 3 (59): 67-68
3. Miller RD. Anesthesia. Churchill-Livingstone 4.ed. 1994; 42 (8); 17449-74
4. Fassoulaki A, Kanieris P. Does atropine premedication affect the cardiovascular response to laryngoscopy and intubation? Br J Anaesth 1982; 54: 1065
5. Yücel A. Hasta Kontrollü analjezi. 1. Baskı. MER matbaacılık & Yayıncılık. İstanbul 1997; 64-76
6. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 8. Baskı. Haccetepe Taş Kitapçılık, Ankara. 1998; 986-991

7. Way WL and Way EL. Narcotic analgesics and antagonists. Basic and Clinical Pharmacology. Ed: Katzung BG, Lange, Los Altos, 1982; 309
8. Snyder SH, Childers SR. Opiate receptors and peptides. Annu Rev Neurosci 1979; 2:35
9. Marino PL. Intravenous Opioids. In: the ICU Book 2. ed. Williams&Wilkins, Pennsylvania, USA 1997; 2(8): 124-127
10. Simon EJ, Hiller JM. The opiate receptors. Annu Rev Pharmacol toxicol 1987; 18: 371
11. Schug SA, Zech D, Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. Drug Safety 1992; 7: 200-213
12. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ. Systemic analgesics. Drug in anaesthetic practice. Butterworth-Heinemann Ltd. 1991; 161
13. Stoelting RK. Opioid agonists and antagonists. Pharmacology and physiology in anesthetic practice JB Lippincott Company, Philadelphia. 1987; 68
14. Andrews CJH, Prys-Roberts C. Fentanyl-a Review. Clinics in Anesthesiology 1983; (1): 97-123
15. Collins JA. Principles of anaesthesiology. General anesthesia-special considerations. Third ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 1993; 384
16. White PF, Miller RD. Outpatient Anesthesia. Anesthesia 2. ed, Churchill Livingstone, New York, 1986; 1895
17. Moss E, Kay B. Total intravenous anaesthesia and sedation for neurosurgery. Total intravenous anesthesia. Elsevier Science Publishers Amsterdam 1991; 247
18. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Heykants J. Kinetics of alfentanil and sufentanil. A comparison. Anesthesiology 1986; 3: 66
19. Bovill JG, Sebel PS, Fiolet JWT, Touber JL, Kok K, Philbin DM. The influence of sufentanil on endocrin and metabolic responses to cardiac surgery. Anesth Analg 1983; 391.
20. Schedeweie HK, Lee LA, Cowan GS, Gold RE, Bottorff MB, Peters TG, Heerdt ME, Angel JJ. Hepatic clearance of sufentanil in humans. Anesthesiology 1987; 3: 67
21. Sebel PS, Barrett CW, Kirk CJC, Heykants J. Transdermal absorption of fentanyl and sufentanil anesthesia in man. Eur J Clin Pharmacol 1987; 32: 529
22. Levron JC, Flaisler B, Perichon P, Legraet N, Duvaldestin P. Pharmacokinetic study of sufentanil in cirrhotics. Clin Res Rep, Janssen Pharmaceutica 1987; 6:211-13
23. Davis PJ, Stiller RL, Cook DR, Brandom BW. Pharmacokinetics of sufentanil in adolescent patients with chronic renal failure. Anesth Analg 1988; 67: 268

24. Fyman PN, Reynolds JR, Moser F, Avitable M, Casthely PA, Butt K. . Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing renal transplantation. *Can J Anaesth* 1988; 35: 312
25. Kugler J, Grote B, Laub M, Doenicke A, Dick E. The hypnotic effects of sufentanil and fentanyl. *Anaesthesist* 1977; 26: 343
26. Koht A, Kimovec MA, Sloan TB, Carlvin AO. The effects of sufentanil on median nerve somatosensory evoked potentials. *Anesth analg* 1986; 65: 81
27. Kubicki S, Freund G, Henschel FW, Schoppenhorst M. Fentanyl and sufentanil in EEG effect. *Anaesthesist* 1977; 26: 333
28. Chiu GJ, Stirt JA. Intraocular pressure after “crash” induction with vecuronium or atracurium plus low-dose narcotics. *Anesth analg* 1987; 66: 28
29. Rolly G, Kay B, Cockx F. A double-blind comparison of high doses fentanyl and sufentanil in men. Influence on cardiovascular, respiratory and metabolic parameters. *Acta Anaesthesiol. Belg* 1979; 11: 67-71
30. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Van Etten AP, Kripke BJ. Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 723
31. Flacke WE, Van Etten AP, Flacke JW, Bloor BC, Olewine SK. Plasma histamine levels during sufentanil anesthesia to coronary bypass graft surgery. *Anesth Analg* 1983; 62: 260
32. Bovill JG, Sebel PS, Fiolet JWT, Toubert JL, Kok K, Philbin DM. The influence of sufentanil on endocrine and metabolic responses to cardiac surgery. *Anesth Analg* 1983; 62: 391
33. Henderson JM, Brodsky DA, Fisher DM, Brett CM, Hertzka RE. Pre-induction of anesthesia in pediatric patients with nasally administered sufentanil. *Anesthesiology* 1988; 67: 671
34. Hermens WAJJ, Schüsler-Van Hees MTIW, Merkus FWHM. The in vitro effects of morphine, fentanyl and sufentanil on ciliary beat frequency of human nasal epithelial tissue. *Acta Pharm Technol* 1987; 33(2): 88
35. Morgan GE, Mikhail SM, Murray MJ, Larson CP. Adrenergic Antagonists. In: *Clinical Anesthesiology*. 3. ed, Lange Medical Books, New York, USA, 2002; 220-223
36. Turlapaty P, Laddu A, Murty VS, et al. Esmolol: a titratable short-acting intravenous beta blocker for acute critical care settings. *Am Heart J* 1997; 114: 866-885
37. Sheppard D, DiStefano S, Byrd RC, et al. Effects of esmolol on airway function in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 169-174

38. Gold MR, Dec GW, Cocca-Spofford D, et al. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD. *Chest* 1991;100:1215-1218
39. Mangona DT, Hollenberg M, Fegert G, et al. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery-I: incidence and severity during the 4 day perioperative period. *J Vasc Surg* 1991;17:843- 850
40. McCann RL, Clements FM. Silent myocardial ischemia in patients undergoing peripheral vascular surgery: incidence and association with perioperative cardiac morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 1989; 9:583-587
41. Kanitz DD, Ebert TJ, Kampine JP. Intraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. *J Clin Anesth* 1990;2:238-242
42. Gray RJ, Bateman TM, Czer LS, Conklin Cand Matloff JM Use of esmolol in hypertension after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1985; 56: 49-56
43. Gibson BE, Black S, Maass L, and Cucchiara RF: Esmolol for the control of hypertension after neurologic surgery. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44(6):650-653
44. Mooss An, Hilleman DE, Mohiuddin SM, et al. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *Ann Pharmacother* 1994;28:701-703.
45. Kirshenbaum JM, Kloner RA, McGowan N, et al. Use of an ultrashort- acting beta blocker (esmolol) in patients with acute myocardial ischemia and relative contraindications to beta-blockade therapy. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:773-780.
46. Morgan GE, Mikhail SM, Murray MJ, Larson CP. Specific nonvolatile anesthetic agents. Barbiturates. In: *Clinical Anesthesiology*. 3. ed, Lange Medical Books, New York, USA, 2002; 157-164
47. Hemmings HC: Pharmacology of nonopioid intravenous anesthetics. In: Weinberg GL. (Ed). *Basic Science Review of Anesthesiology*, 1. Ed, The McGraw-Hill Companies, USA, 1997; 16-27
48. Hans P, Bonhomme V. Neuroprotection with anaesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 491-6.
49. Elar Z. Kas Gevşeticiler. *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3.Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 1999; 139-50.
50. Kayhan Z. İnhalasyon anestezikleri. *Klinik Anestezi* 2. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul 1997; 78-79

51. Linde HW, Dykes MH. Evaluation of a general anesthetic. Isoflurane. JAMA 1981; 245: 2335
52. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45:1011-22
53. Pernerstorfer T, Krafft R, et al. Stress response to tracheal intubation: direct laryngoscopy compared with blind oral intubation. Anaesthesia 1995;50:17-22
54. Mikawa K, Ikegaki J, Maekawa N. Effects of prostaglandin E1 on the cardiovascular response to tracheal intubation. J Clin Anest 1990;6:420-4
55. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K. Partial attenuation of the cardiovascular responses to tracheal intubation with oral manidipine. Acta Anaesthesiol Scand 1994; 38:266-70
56. Yap LC, Ho RT, Jawan B. Effects of magnesium sulfate pretreatment on succinylcholine-facilitated tracheal intubation, Acta Anaesthesiol Sin 1990;32:45-50
57. Maekawa N, Mikawa K, Nishina K. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation with oral nitrendipine. Acta Anaesthesiol Scand 1993; 76:585-91
58. Atlee JL, Dhamee MS, Olund TL, Varghase G. The use of esmolol, nicardipine or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation. Anesth Analg 2000; 90: 280-5
59. Kumar N, Batra YK, Bala I. Nifedipin attenuates the hypertensive response to tracheal intubation in pregnancy-induced hypertension. Can J anaesth 1993; 40: 329-333
60. Helfman SM, Gold MI, DE Lisser EA. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl or esmolol? Anesthesia & Analgesia, 1991; 72: 482-486
61. Nicolson SC, Jobes DR, Quinlan JQ. Cardiovascular effects of esmolol in patients anesthetized with sufentanil-pancuronium for myocardial revascularization. J Cardithorac Anesth 1990; 2: 55-58
62. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45:1011-22
63. Cheng MH, Gong Z, Luo A. Effects of alfentanil and esmolol on hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. Chin Med Sci J 1999; 14(3): 189-92
64. Gong Z, Cheng MH, Luo A. Effects of alfentanil and esmolol on hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. Chin Med Sci J 1999; 14(3): 189-92

65. Wang L, Luo A, Wu X. Bolus administration of esmolol for preventing the haemodynamic response to tracheal intubation: a multicenter clinical study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1999; 79(11):828-31
66. Berkenstadt H, Loebstein R, Faibishenko I, Halkin H, Keidan I. Effects of a single dose esmolol on the bispectral index scale (BIS) during propofol/fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 89(3):509-11
67. Kay B, Nolan D, Mayall R. The effect of sufentanil on the cardiovascular responses to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1987; 42: 383-6
68. Chung KS, Sinatra RS, Halevy JD. A comparison of fentanyl, esmolol and their combination for blunting the haemodynamic responses during rapid-sequence induction. *Can J Anaesth* 1992; 39: 774-9
69. Feng CK, Chan KH, Liu KN, Or CH, Lee TY. A comparison of lidocaine, fentanyl, and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1996; 34(2):61-7.
70. Feng CK, Chan KH, Liu KN, Or CH, Lee TY. Evaluation of esmolol and fentanyl in controlling increases in heart rate and blood pressure during endotracheal intubation. *Acta Anaesthesiol*. 1991; 59(1):91-6.
71. Gaubatz L, Wehner RJ. Esmolol attenuates tachycardia caused by tracheal intubation: a double-blind study. Zsigmond EK, Barabas E, Korenaga GM. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26(5):225-31
72. Kanitz DD, Ebert TJ, Kampine JP. Intraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. *J Clin Anesth* 1990;2:238-242
73. Kataja JHK, Kaukinen S, Vinamaki OVK, and Metsa Ketela TJA. Esmolol for the treatment of hypertension and tachycardia in patients during and after abdominal aortic surgery. *J Cardiothoracic Anaesth* 1990; 4 (2):37-43,
74. Tuncer S, Reisli R, Yosunkaya A, Tavlan A, Uzun S, Ökesli S. Trakeal Entübasyonda Oluşan Hemodinamik Yanıtın Kontrolünde Sufentanilin Farklı Dozlarının Karşılaştırılması. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi* 2003; 31(3):116-120,
75. Korkmaz H, Güneç F, İyilikçi L, Çelik M, Erbayraktar S, Küçükgülü S, Arkan A. Supratentoriyal Yer Kaplayan Oluşumlarda Remifentanil ve Fentanilin Hemodinami ve Postoperatif Erken Dönem Uyanıklılık Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi* 2004; 32(4):302-309

76. Kietzmann D, Hahne D, Crozier TA, Weyland W, Groger P, Sonntag H.
Comparison of sufentanil-propofol-anesthesia with fentanyl-propofol in major abdominal surgery. *Anaesthesist* 1996; 45(12):1151-7.
77. Iannuzzi E, Iannuzzi M, Cirillo V, Viola G, Parisi R, Cerulli A, Chiefari M. Peri-intubation cardiovascular response during low dose remifentanyl or sufentanil administration in association with propofol TCI. A double blind comparison. *Minerva Anesthesiol* 2004; 70(3):109-15.
78. Kautto UM. Attenuation of the circulatory response to laryngoscopy and intubation by fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26(3):217-21.
79. Dahlgren N, Messeter K. Treatment of stress response to laryngoscopy and intubation with fentanyl. *Anaesthesia* 1981; 36(11):1022-6
80. Menigaux C, Guignard B, Adam F, Sessler DI, Joly V, Chauvin M.
Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2002; 89(6):857-62
81. Masuda T, Jinnouchi Y, Kitahata H, Kimura H, Oshita S. Changes of arterial blood pressure and heart rate during induction of anesthesia with propofol-efficacy of propofol titration using bispectral index as an indicator . *Masui* 1999; 48(6):621-6.
82. Tosun Z Uğur F, Mızrak A, Güler G, Boyacı A. Midazolam, Fentanil ve Propofol ile Ko-İndüksiyonun Bispektral İndeks ve Spektral "edge" Frekansı Eşliğinde Değerlendirilmesi *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi* 2003;31(2):79-83
83. Johansen JW. Esmolol promotes electroencephalographic burst suppression during propofol/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93(6):1526-31